

---

# Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

## – Bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarnas enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

### Koronartrombosens patogenes

ERLING FALK

Ateroskleros är den vanligaste orsaken till ischemisk hjärtsjukdom men ateroskleros enbart är sällan dödlig. De flesta livshotande hjärtproblemen orsakas av trombotiska komplikationer till aterosklerosen, oftast utlösta av plackruptur (1-3). Ateroskleros skulle således vara en benign sjukdom om plackruptur och trombos kunde undvikas.

#### Plackruptur

Risken för plackruptur beror mer på typen (vulnerabilitet) än av storleken (stenosgrad) av ett plack: mjuka lipidinnehållande plack är mer vulnerabla och därmed farligare än hårda kollagenrika plack (1, 2). Det är tre faktorer som är avgörande för ett placks vulnerabilitet (vs stabilitet):

- Lipidkärnan i placket
- Kollagen i kappan över lipidkärnan
- Inflammation och reparativa processer i kollagenkappan

Lipidanhopning, uttunning av kollagenkappan, brist på reparativa glatta muskelceller och inflammationsbetingad vävnadsdestruktion destabiliserar placket och ökar därmed risken för plackruptur och trombos. På motsatt sätt kan glattmuskelceller i placket syntetisera extracellulärt matrix, speciellt kollagen, och därmed stabilisera ett plack mot ruptur och trombos. **Storleken av ett plack eller den stenoseringsområde som den förorsakar säger ingenting om plackets stabilitet (4).** Många vulnerabla och därmed farliga plack kan således inte ses angiografiskt, dels för att de är små, dels på grund av kompensatorisk kärldilatation (remodellering).

#### Inflammation och ischemisk hjärtsjukdom

Akuta fasreaktanter såsom fibrinogen och C-reaktivt protein predikterar akuta hjärtproblem hos såväl friska som hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom (5). Inflammation, särskilt närvaro av makrofager, kännetecknar alla stadier av den aterosklerotiska processen, från tidiga "fatty streaks" till mogna och eventuellt symtomgivande aterosklerotiska plack (1, 2). Inflammationen i plack antas vanligen vara orsakad av närvaro av oxiderat LDL, som attraherar och aktiverar makrofager och upptas av dem (skumcellsbildning). Aktiverade makrofager syntetiserar bland

annat matrixmetalloproteinaser som kan nedbryta det stabiliserande kollagenet i plack och därmed öka risken för plackruptur och trombbildning. Dessutom kan aktiverade makrofager uttrycka vävnadsfaktorer (tissue factor) och därmed främja rupturbetingad trombos.

#### Infektion och ischemisk hjärtsjukdom

Många mikroorganismer har varit associerade till ateroskleros men associationen till Chlamydia pneumoniae (Cp) är särskilt påtaglig (Cp har påvisats i aterosklerotiska plack) (5-7). Cp är en obligat intracellulär gramnegativ bakterie (trivs särskilt bra i monocyter och makrofager) som innehåller potenta aktiverare, t ex endotoxin och heat shock protein 60. Som omtalats ovan antas aktiverade makrofager öka placks rupturbenägenhet (via matrixnedbrytande metalloproteinaser) och trombogenicitet (via vävnadsfaktor) och Cp skulle således kunna "tända plack", dvs konvertera inaktiva plack till vulnerabla/tromboga och därmed livshotande plack.

#### Plack → trombos

Den mest fruktade komplikationen till plackruptur är trombotisk ocklusion av kärlet (3). Cirka 75% av de letala koronartromboserna utlöses av plackruptur (exponering av trombogent material). Resten antas bero på sk plackerosion, dvs bristande endotel över placket som ofta förorsakas av makrofaginfiltration lumbinalt i placket. Det är tre faktorer som är avgörande för den trombotiska responsen till plackruptur.

- Tromboga substrat, dvs placktrombogenicitet (vävnadsfaktorinnehåll) (8-10)
- Flödesförändringar, speciellt stenoseringsområde (trombocytaggregation)
- Systemisk trombotiseringsstendens (trombocyter, koagulation, fibrinolys)

Den trombotiska responsen till plackrupturen är dynamisk: tromben kommer och går och åtföljs av kärmspasm, vilket medför intermittent flödesobstruktion. Den initiala obstruktionen orsakas av trombocytaggregation, medan efterföljande fibrinbildning medverkar till stabilisering av de sköra trombocytaggregaten. Både trombocyter och fibrin är således avgörande för utvecklingen av en stabil och persisterande tromb. Om den vita trombocytrika tromben på rupturstället ockluderar kärlet helt

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

kan blodet proximalt och distalt därom stagnera och eventuellt koagulera. En sådan röd erythrocytrik stagnationstromb kan propageras proximalt och distalt (eventuellt också leda till ocklusion av distala sidogrenarna) och därmed öka trombmassan betydligt.

### Kliniska manifestationer

Plackruptur utan trombos är ofta asymtomatisk. Som påpekats är akut koronar obstruktion (ateroskleros + trombos + spasm) en dynamisk process och obstruktionens grad och varaktighet – och graden av kollateral blodförsörjning – avgörande för den kliniska presentationen av prognosen.

- **AMI med ST-elevation** persisterande ocklusion utan kollateraler
- **AMI utan ST-elevation & instabil angina i vila** persisterande ocklusion med kollateraler övergående ocklusion (snabb rekanalisering) subtotal ocklusion

### Referenser

1. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996;2:2013-20.
2. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.

## Trombocytaktivering

PAUL HJEMDAHL OCH  
HÅKAN WALLÉN

Trombocyten är viktig i patogenesen för ischemisk hjärtsjukdom (IHD). Den har en central roll vid arteriell trombos (1) och bidrar sannolikt även till utvecklingen av ateroskleros (2). Dess fysiologiska roll är att motverka blödningar i samband med kärlskador genom att initiera bildningen av blodproppar och frisätta kärlsammandragande substanser som tromboxan och serotonin. Kärlendotelet motverkar trombos genom att frisätta de trombocythämmande och kärlvidgande substanserna prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) och kväveoxid (NO) (3). Störd endotelfunktion eller ruptur av ett aterosklerotiskt plack, vilket exponerar en kraftigt trombogen yta, kan leda till patologisk trombosbildning (1, 3). Riskfaktorer för ateroskleros och IHD, såsom rökning, hypertoni, diabetes och hyperlipidemi är sannolikt förenade med störd endotelfunktion och ökad trombocytaktivitet.

3. Falk E. Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol* 1991;68(suppl. B):28B-35B.
4. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996;94:928-31.
5. Ridker PM. Inflammation, infection, and cardiovascular risk how good is the clinical evidence? *Circulation* 1998;97:1671-4 (editorial).
6. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1555-61.
7. Kol A, Libby P. The mechanisms by which infectious agents may contribute to atherosclerosis and its clinical manifestations. *Trends Cardiovasc Med* 1998a;8:191-9.
8. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: Implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1562-9.
9. Toschi V, Gallo R, Lettino M et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaque. *Circulation* 1997;95:594-9.
10. Ardissino D, Merlini PA, Ari'ns R, Coppola R, Braucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769-71.

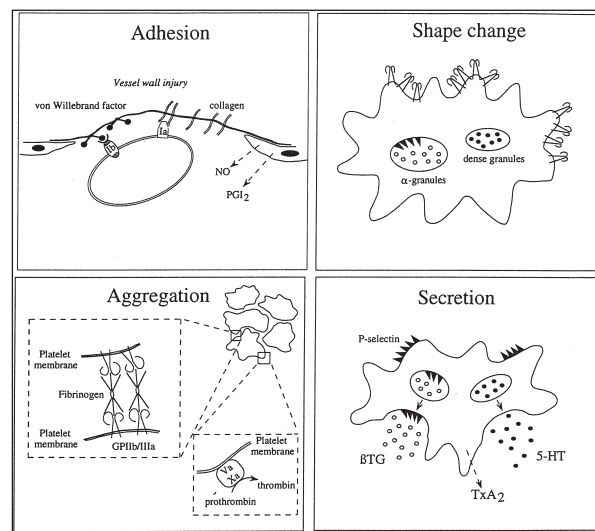
Mycket talar för att även "stress" kan räknas in bland dessa riskfaktorer och att "stressutlöst" trombocytaktivering kan öka risken för en trombotisk komplikation (4, 5).

Trombocyter är även involverade i komplikationer till olika terapeutiska interventioner vid IHD. Trombocythämmande behandling med ASA är klart etablerad som sekundär profylax vid IHD (6) och har även skyddseffekter vid primär profylax hos t ex friska (US Physicians-studien) eller vid hypertoni (den nyligen publicerade HOT-studien). Detta innebär inte nödvändigtvis att primär profylax är indicerad. ASA och mer potenta trombocythämmare, såsom GPIIb/IIIa-antagonister, har goda effekter vid akuta koronarsyndrom, vilket understryker trombocytens betydelse i sammanhanget.

Trombocyter är små, icke kärnförande celler som bildas från megakaryocyter i benmärgen och som cirkulerar i blodbanan upp till tio dagar. De reagerar vid stimulering genom att formförändras och/eller adherera till subendoteliala strukturer samt aggrege-

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

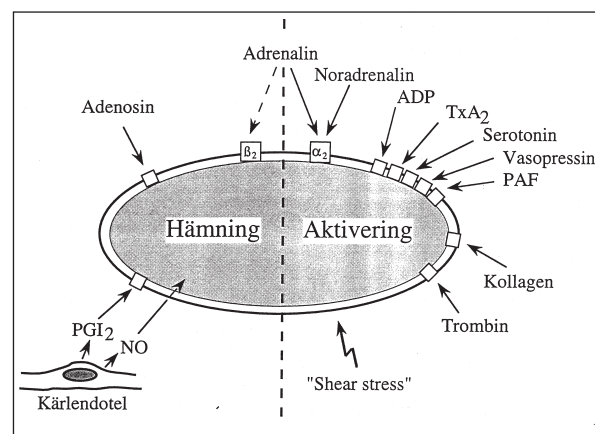
ra och frisätta eller bilda olika ämnen, vilka förstärker den trombotiska processen (Figur 1). Trombocyten har – som andra celler – komplicerade intracellulära signaltransduktionsmekanismer. Dessa involverar bland annat cykliska nukleotider, G-proteiner, proteinkinaser C, fosfolipas C, inositolfosfat (IP<sub>3</sub>), diacylglycerol och intracellulärt fritt kalcium. Olika jonkanaler reglerar potentialdifferenser över cellmembranen (dock ej kalciumkanaler av L-typ, som blockeras av kalciumantagonister) och intracellulärt pH. Trombocytaktivering är associerad med en transient förhöjning av fritt intracellulärt kalcium och aktivering av kontraktila element i cellen. Det för dock för långt att diskutera dessa reglermekanismer i detalj här – för mer detaljerad information, se t ex (7, 8).



Figur 1 Schematisk illustration av trombocytaktiveringens fyra huvudkomponenter. **Adhesion** innebär att trombocyten via speciella receptorer fäster till subendoteliala strukturer, vilket leder till intracellulär aktivering och **formförändring** ("shape change") av trombocyten. **Aggregation** medieras via bindning av fibrinogen till aktiverade GPIIb/IIIa-receptorer, varvid trombocyterna länkas samman till aggregat. Aktiverade trombocyter (och mikropartiklar som avsöndras från dem) utgör även lokus för koagulationsaktivering med generering av trombin. **Sekretion** innebär att aktiverade trombocyter bildar och frisätter substanser (t ex TXA<sub>2</sub> och serotonin). I samband med degranuleringen av trombocyten exponeras även P-selektin på cellens yta. P-selektin är en markör för trombocytaktivering och är även en av mediatorerna för bindning av trombocyter till leukocyter.

Trombocyterna kan exponeras för en mängd aktiverande eller hämmande stimuli (Figur 2). I samband med stress kan både humoral faktorer (t ex katekolaminer) och mekaniska faktorer ("shear stress") sensitisera de cirkulerande trombocyterna

och verka protrombotiskt. Trombocytfunktion studeras dock oftast under vilobetingelser och med *in vitro*-metoder, som kan isolera en faktor i taget, trots att cellerna är dynamiskt och komplext reglerade *in vivo*. Olika agonister har starka eller svaga trombocytaktiverande effekter. *In vivo* samverkar förmodligen de olika agonisterna och förstärker varandras effekter. Några av de viktigare av de trombocytmodulerande substanserna och mekanismerna torde vara:



Figur 2. Trombocyter kan aktiveras av såväl lokalt verkande (t ex kollagen eller trombin) som cirkulerande faktorer (t ex katekolaminer). Även förändringar i blodflödet med ökad "shear stress" (t ex vid en aterosklerotisk förträngning) kan aktivera trombocyter. Kärledotelet har en trombocytstabiliserande effekt genom syntes och frisättning av NO och prostacyclin (PGI<sub>2</sub>).

### Trombocytstimulerande faktorer

**Adenosindifosfat (ADP)** bildas från ATP och frisätts bland annat vid cellskada och från trombocyter när dessa aktiveras. ADP används ofta i *in vitro*-studier och anses vara en viktig trombocytagonist. ADP är en relativt svag trombocytagonist som anses vara involverad i trombocytaktivering utlöst av "shear stress" (skjuvkrafter) och aktiverar trombocyterna via speciella receptorer, vilka kan blockeras av metaboliter till tiklopidin och klopidogrel.

**Kollagen** föreligger i olika former med olika affinitet för trombocytens GPIa/IIa-receptorer. Kollagen i kärnväggen har betydelse för trombocytadherering, medan lösligt kollagen är en stark trombocytagonist som ofta används i trombocytfunktionsstudier.

**Trombin** är en mycket potent trombocytagonist som aktiverar cellerna via speciella trombinreceptorer. Man kan särskilja trombinreceptormedierade effekter från effekter på koagulationssystemet genom användning av en peptidsekvens med trombinreceptoraktiverande effekt, Thrombin Receptor Activating Peptide (TRAP), eller genom att tillsätta

### *Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

en annan peptid (GPRP) som motverkar fibrinbildningen från fibrinogen. Hirudin och hirudinanaloger blockerar trombinets trombocytaktiverande effekt genom att binda till trombinmolekylen.

*Tromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>)* bildas – via de intermedjära, mycket labila prostaglandinendoperoxiderna PGG<sub>2</sub> och PGH<sub>2</sub> – från arakidonsyra som frisätts när trombocyter aggregerar och fungerar som en "biologisk förstärkare" av trombocyttaggregationen. TxA<sub>2</sub>-bildningen hämmas när trombocytens cyklooxygenas (huvudsakligen COX-1) acetyleras irreversibelt av ASA i låg koncentration, varför detta kan ske i portakretsloppet (sk presystemisk acetylering) vid tillförsel av små mängder ASA. Eftersom trombocytten saknar cellkärna kan den ej regenerera COX. När prostaglandinmetabolismen via COX är blockerad kan arakidonsyran shuntas via lipoxygenas och andra enzymer och bilda leukotriener, 12-HETE m fl prostanoider som kan modulera trombocytfunktion. Betydelsen av dessa andra prostanoider är dock ej klarlagd. TxA<sub>2</sub> är en stark trombocyt-agonist och även en potent vasokonstriktor.

*Serotonin* cirkulerar i blodet huvudsakligen upplagrat i trombocyter och frisätts vid trombocytaktivering. Serotonin är en svag trombocytagonist, som stimulerar cellerna via aktivering av 5HT<sub>2</sub>-receptorer och kan fungera som "biologisk förstärkare" av trombocyttaggregation (fast en svagare sådan än TxA<sub>2</sub>). 5HT<sub>2</sub>-stimulering kan även förorsaka lokal kärlkontraktion.

*Katekolaminer* (adrenalin och noradrenalin) kan teoretiskt ha olika effekter, enär  $\alpha$ 2-receptor-stimulering aktiverar och  $\beta$ 2-stimulering kan hämma trombocyter. I praktiken har dock endast  $\alpha$ 2-effekterna betydelse vid fysiologiska katekolaminhalter. Adrenalin används oftast i suprafysiologiska koncentrationer *in vitro* och är då en svag trombocytagonist. *In vivo* är noradrenalin troligen viktigare än adrenalin som trombocytagonist, på grund av högre plasmahalter (9). Katekolaminer kan facilitera effekter av andra agonister i samband med stress.

Det finns ett antal andra endogena substanser som kan stimulera trombocyter, såsom vasopressin och platelet activating factor (PAF). Dessas roll och möjligheterna att intervensera genom specifik blockad av deras effekter är dock mer oklar än för ovanstående substanser.

#### **Trombocythämmande faktorer**

*Kväveoxid (NO)* hämmar trombocyter via stimulering av guanylatcyklas och bildning av cykliskt GMP. NO bildas huvudsakligen i endotelceller och elimineras mycket snabbt i blodet, varför det endast verkar lokalt. Således påverkar t ex inhalerat NO, enligt våra studier, ej trombocytfunktion. Trombocyter har ett

konstitutivt NO-syntetas (cNOS), men betydelsen av NO bildat i trombocyter är sannolikt betydligt mindre än av det som bildas i endotelceller.

Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), som bildas från arakidonsyra, frisätts också från endotelceller och hämmar trombocyter via stimulering av adenylatcyklas och bildning av cykliskt AMP. Högre doser av ASA än de som åstadkommer presystemisk acetylering av trombocytternas COX hämmar prostacyclinbildning under några timmar (till dess endotelcellernas COX regenererats). Teoretiskt bör detta undvikas, men det är ej klarlagt om högdos-ASA genom denna mekanism verkligen medför sämre trombocythämmande effekter än lågdos-ASA; de kliniska vinsterna synes t ex ej avta med stigande dos av ASA. Således kan prostacyclin vara mindre viktigt än NO för endotelets skyddande effekt mot trombos. Även andra prostaglandiner (t ex PGE<sub>1</sub> och PGD<sub>2</sub>) kan hämma trombocyter via stimulering av cyklisk AMP-bildning.

*Adenosin* bildas från ATP/ADP och kan stabilisera trombocyter via stimulering av specifika receptorer, ledande till bildning av cykliskt AMP. Även adenosin elimineras snabbt i blod, genom upptag i röda blodkroppar och endotelceller, samt genom enzymatisk nedbrytning till inosin och hypoxantin. Adenosins effekter kan förstärkas av dipyridamol, som hämmar det cellulära upptaget av adenosin (och även hämmar cykliskt AMP fosfodiesteras).

#### **Trombocytaktivering**

Trombocytens förmåga att adherera och aggregera medieras via bindning av olika ligander till specifika strukturer (glykoproteiner) på cellens membran (för översikter, se (7, 10)). I den trombotiska processen bidrar den aktiverade trombocytten till rekrytering av fler trombocyter och andra fenomen som förstärker processen genom sekretion av substanser som finns upplagrade i cellen eller bildas när den aktiveras.

*Adhesion* av trombocyter till subendoteliala strukturer sker huvudsakligen via bindning av von Willebrandfaktorn till GPIb-receptorer och/eller av kolagen till GPIa/IIa-receptorer på trombocytten (GP=glykoprotein). Bindningen av von Willebrandfaktor (vWf) ökar vid förhöjd "shear stress", dvs i närvaro av aterosklerotiska kärlförträngningar. Brist på vWf eller på GPIb-receptorer (Bernard-Souliers syndrom) leder till ökad blödningsbenägenhet. Trombocytadhesion via dessa mekanismer behöver inte föregås av trombocytaktivering via andra stimuli – det räcker med en defekt kärlvägg som substrat och shear stress i blodströmmen.

*Aggregation.* Trombocytten har rikligt med inaktiva GPIIb/IIIa-receptorer på cellytan ( $\approx 80\ 000$ /cell). Olika stimuli som aktiverar trombocytten leder till en

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

konformationsförändring av dessa receptorer ("inside-out signalling") så att de kan binda ligander. Trombocyttaggregation medieras huvudsakligen via bindning av fibrinogen till aktiverade GPIIb/IIIa-receptorer, varför man även kan kalla GPIIb/IIIa-receptorerna för fibrinogenreceptorer. Enligt annan terminologi klassificeras receptorerna som  $\alpha_{IIb}\beta_3$ . Även andra substanser (t ex vitronektin, von Willebrandfaktorn och fibronektin) kan bindas till GPIIb/IIIa-receptorn, men fibrinogenets struktur i form av en dimer med två sk RGD-sekvenser på gammakedjorna gör att fibrinogen är den funktionellt viktigaste liganden för trombocyttaggregation. Fibrinogenbindningen leder till intracellulära signaler ("outside-in signalling") som påverkar andra funktioner hos trombocyten. Trombocyttaggregationen kan vara reversibel om stimulus är låggradigt (svaga agonister) eller om processen ej hunnit stabilisera sig. Det är möjligt att – inom vissa gränser – lösa upp trombocyttaggregat genom tillförsel av GPIIb/IIIa-antagonister.

Blockad av GPIIb/IIIa-receptorerna kan helt upphäva trombocyttaggregation, eftersom detta är "final common pathway" för aggregationen, men det påverkar inte övriga aspekter på trombocytfunktion, såsom frisättning av vasoaktiva och andra substanser (se nedan). Blockad av trombocyttaggregationen medelst GPIIb/IIIa-hämmare leder även till en ökad bindning av de aktiverade trombocyterna till leukocyter, vilket kan ha betydelse. Det spekuleras i att GPIIb/IIIa-hämning kan förbättra läkning av kärlskador genom att ett monolager av trombocyter adhererar till kärilväggen via andra integriner än  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , samtidigt som trombocyttaggregationen är blockerad. Detta fenomen kallas "passivation". En viktig fråga vid behandling med GPIIb/IIIa-antagonister är hur kraftig receptorblockad som skall eftersträvas för att uppnå optimal relation mellan antitrombotisk effekt och risk för blödningar. Man tror allmänt att hämningsgraden bör vara cirka 80%, men detta är ännu ej väldokumenterat. Ett problem i sammanhanget är att *in vitro*-teknikerna som används dåligt speglar den faktiska hämningen av cellerna *in vivo* (se nedan).

*Sekretion* (eller frisättning) av i trombocyterna upplagrade substanser sker i samband med aktiverande stimuli; substanserna är upplagrade i olika granulae som fusioneras med cellmembranet när cellen aktiveras och degranulerar (Figur 1). Trombocytsekretion behöver ej föregås av aggregation. Bland de olika ämnen som frisätts kan nämnas trombocytaktiverande och kärlaktiva substanser (t ex ADP, tromboxan  $A_2$  och serotonin), tillväxtfaktorer (PDGF), koagulationsfaktorer (faktor V), von Willebrandfaktor, plasminogenaktivatorinhibitor PAI-1, fibrino-

gen, samt vissa trombocyt-specifika proteiner såsom  $\beta$ -tromboglobulin ( $\beta$ TG) och trombocytfaktor 4 (PF4). PAI-1-sekretion kan t ex bidra till resistens mot fibrinolys och PF4 neutralisera heparin, vilket kan ha terapeutiska implikationer. Trombocytsekretionen spelar således en förstärkande roll i trombosenprocessen.

Till detta kommer att protrombinkomplexet fogas samman på den aktiverade trombocyten yta (på laddade fosfolipider) och bidrar till lokal bildning av trombin, som dels spjälkar fibrinogen till fibrin och dels är en potent trombocytagonist. När trombocyter aktiveras och aggregerar avsöndras mindre cellfragment (mikropartiklar), som har trombingenererande förmåga, till blodet. Således samspelar trombocyter och koagulation på ett ur terapeutisk synpunkt intressant sätt. Studier *in vitro* har visat att man med trombocythämning (med acetylsalicylsyra, särskilt i hög dos, eller GPIIb/IIIa-hämmare) kan minska trombingenerering i koagulerande blod.

### Metodologiska aspekter på trombocytfunktionsstudier

Både val av metoder och hur de hanteras kan ha stor betydelse för resultat och tolkningar (detta är ett metodologiskt komplicerat område, med stor risk för artefakter). Trombocyten fysiologiska roll är att reparera kärlskador och reagera mot främmande ytor, varför man måste manipulera miljön vid studier av trombocyter *in vitro* så att cellerna ej aktiveras utan de särskilda stimuli som man vill studera. Vanligen studeras trombocytfunktion t ex i prover som citreras (dvs med sänkt extracellulärt kalcium), vilket bland annat leder till en förstärkt sekretion av  $TxA_2$ . När trombocyttaggregation studeras under sådana betingelser överskattas effekterna av ASA och GPIIb/IIIa-antagonister. Vidare kan olika provupparbetsmetoder (centrifugering m m) leda till en selektion av mindre känsliga celler för studier *in vitro*. Av detta kan man förstå att *in vitro*-studier har sina begränsningar och att tekniker som belyser *in vivo*-situationen har stort värde. Dagens kunskap har inhämtats med ett antal metoder som speglar olika aspekter på trombocytfunktion – för närmare kommentarer och referenser, se (4).

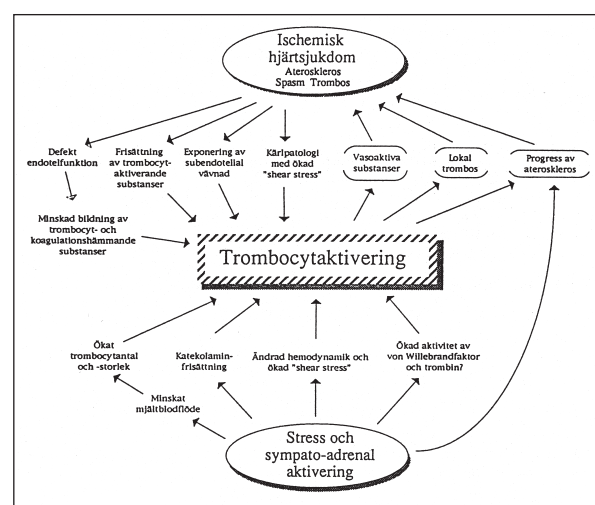
Mest använd har varit sk Born-aggregometri, vilken mäter aggregation i trombocyttrik plasma vid stimulering med t ex ADP. Metoder som utvärderar trombocyttaggregation i helblod (impedansaggregometri och filtragometri) har fördelar jämfört med Born-aggregometri och har t ex kunnat avslöja dynamiska förändringar i trombocytfunktion *in vivo*. En annan intressant teknik är att dra blod genom en kammare som har ett deendotelialiserat kärl som trombogent stimulus och där "shear rate" kan variera

ras (den sk Badimontekniken). Flödescytometriska analyser av trombocyter i helblod kan påvisa en mängd olika aktiveringsmarkörer hos enskilda trombocyter (t ex fibrinogenbindning, aktivering av GPIIb/IIIa-receptorer, uttryck av P-selektin i samband med degranulering av cellerna, m m), samt även påvisa cellaggregat och mikropartiklar i blodet. Trombocytsekretion *in vivo* kan utvärderas genom mätning av frisättningsprodukter (t ex stabila tromboxanmetaboliter,  $\beta$ TG, PF4 eller serotonin) i blod eller urin. Provtagning och provhantering är av yttersta betydelse vid analyser i plasma, på grund av trombocyternas uttalade förmåga att aktiveras. Studier med höga nivåer av sekretionsprodukter i plasma (dvs med ett artefaktuellt "bakgrundsbrus") förmår i allmänhet ej avslöja effekter av sjukdomar eller interventioner som faktiskt finns. Blödningstid speglar primär hemostas – både trombocytfunktion och kärlfunktion – och kräver omsorgsfull standardisering för goda resultat; blödningstiden speglar dessutom blödningsrisken dåligt.

Eftersom trombocytphysiologin är komplicerad och det är lätt att skapa artefakter i samband med olika mätningar bör man verifiera fynd rörande trombocytfunktion *in vivo* med olika tekniker som speglar olika aspekter på trombocytfunktion. Det finns ingen "golden standard" som säger att t ex tromboxanmetabolitutsöndring eller en viss aggregometrimetod är den bästa markören för trombocytfunktion. Med lämpligt valda och skickligt hanterade metoder kan man påvisa skillnader mellan individer med och utan ovannämnda riskfaktorer för eller manifest hjärt-kärlsjukdom samt effekter av olika fysiologiska stimuli och av läkemedelsbehandling.

### Dynamisk reglering av trombocytfunktion *in vivo*

Vår kunskap om trombocytfunktion *in vivo* är relativt begränsad, medan det finns riklig och detaljerad information om cellernas funktion och reglermekanismer från *in vitro*-studier. Betydelsen av dynamisk reglering av cirkulerande trombocyters funktion behöver klargöras bättre. Figur 3 illustrerar hur man kan tänka sig att trombocyter och stressinducerad aktivering av dem är involverad i symtomatologin vid IHD och i sjukdomens progress. Av intresse är att ASA, som endast blockerar en av flera trombocytreglerande mekanismer, ej synes motverka stressutlöst trombocytaktivering (se (4, 9)). Det kan ha terapeutisk betydelse om stress (t ex en fysisk ansträngning) motverkar effekten och därmed det antitrombotiska skyddet av profylaktisk behandling med olika trombocythämmande läkemedel.



Figur 3. Trombocyter kan aktiveras på flera sätt vid ischemisk hjärtsjukdom, stress och därmed associerad sympato-adrenal aktivering. Vanligen initierar en plackruptur den trombotiska processen som resulterar i en ockluderande tromb, men mikrotrombotisering (ofta asymtomatisk och reversibel) kan även ske. Frisättning av olika trombocyt-faktorer kan då bidra till progress av den aterosklerotiska processen. Vasoaktiva faktorer som frisätts från aktiverade trombocyter kan även bidra till lokal ischemi. Stress kan via olika mediatorer (se Figur 2) "sensitiserar" cirkulerande trombocyter, så att de lättare aktiveras i det patologiskt förändrade kärlet.

### Monitorering av trombocythämmande behandling?

Trombosprofilax handlar om att tillräckligt kraftigt hämma trombosprocessen för att erbjuda patienten ett effektivt skydd mot trombotisering, utan att åstadkomma för stora risker för blödningar. Utvecklingen av alltmer potenta trombocythämmare, främst GPIIb/IIIa-antagonisterna, aktualiserar frågan om man kan och bör monitorera behandlingseffekter, så att varje patient erhåller en optimal dosering av trombocythämmaren. Sådan monitorering bör spegla graden av trombocythämning *in vivo* och bör baseras på enkel metodik (med möjlighet till mätningar bedside), som inte kräver alltför komplicerad apparatur eller för högt specialiserad kompetens hos undersökaren.

Enkla kits för bestämning av graden av GPIIb/IIIa-blockad har beskrivits, liksom nya metoder för bestämning av trombocyttaggregation. Med flödescytometri kan detaljerad kunskap om trombocyternas funktion erhållas, men detta är tills vidare ett högspecialiserat forskningsverktyg. Även data tydande på att man genom att mäta plasmavnivåerna av medlet kan avgöra den trombocythämmande behandlingens intensitet har presenterats. Som ovan nämnts finns dock viktiga problem vid

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

överförandet av information från *in vitro*-studier till *in vivo*-situationen och detta är ett krav för att monitoreringen skall bli pålitlig. Trombocythämmare bör exempelvis inte utvärderas i blod som antikoagulerats med citrat, eftersom detta påverkar såväl trombocyternas reaktivitet som det trombocythämmande medlets effekter (11).

Det bör även finnas studier som visar på vinster (riskreduktion) och vinster (minskade blödningskomplikationer) vid viss grad av trombocythämning eller viss plasmahalt av medlet innan en effektiv monitorering kan bli verklighet. Man riskerar annars att felbehandla patienterna genom felaktigt val av "surrogatvariabel" eller markör för effekt. Det är således för tidigt att avgöra om – och i så fall med vilka tekniker och gränsvärden – man bör monitorera graden av trombocythämning vid behandling av patienter med hjärtsjukdom.

### Referenser

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 1992;326:242-50 & 310-8.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
3. Vane JR, Änggård E, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;523:27-36.
4. Wallén NH, Larsson PT, Bröijersén A, Hjemdahl P. Trombocytaktivering – en länk mellan stress och hjärtinfarkt? *Läkartidningen* 1995;92:2007-12.
5. Hjemdahl P, Larsson PT, Wallén NH. Effects of stress and  $\beta$ -blockade on platelet function. *Circulation* 1991;84 (Suppl VI):VI-44-VI-61.
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.
7. Peerschke, López. Platelet membranes and receptors; Kroll, Sullivan. Mechanisms of platelet activation. I: Loscalzo J, Schafer AI, red. *Thrombosis and hemorrhage* (2nd Edition). Williams & Wilkins, 1998, kapitel 11-12;229-91.
8. Hourani SM, Cusack NJ. Pharmacological receptors on blood platelets. *Pharmacol Rev* 1991;43:243-98.
9. Larsson PT, Wallén NH, Hjemdahl P. Norepinephrine-induced human platelet activation *in vivo* is only partly counteracted by aspirin. *Circulation* 1994;89:1951-7.
10. Nurden AT. Human platelet membrane glycoproteins. I: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DC, Tudendam EGD, red. *Haemostasis and Thrombosis*, 3:e upplagan. Churchill Livingstone, 1994:115-65.
11. Philips DR, Teng W, Arfsten A. Effect of calcium on GPIIb-IIIa interactions with integrin. Enhanced GPIIb-IIIa binding and inhibition of platelet aggregation by reductions in the concentration of ionized calcium in plasma anticoagulated with citrate. *Circulation* 1997;96:1488-94.

## Trombocyttaggregationshämmare

CHRISTER SYLVÉN

### Introduktion

Det finns ett flertal agonister som påverkar aktivering och aggregationen av trombocyter. Hitintills är det emellertid endast ett fåtal som identifierats som tänkbara trombocythämmare. Dessa är acetylsalicylsyra, NO-donatorer, ADP-receptorantagonister, dipyridamol och GP IIb/IIIa-antagonister (1). Av de skilda mekanismer som involverar trombocytaktivering och aggregation verkar GP IIb/IIIa-antagonister genom att blockera "the final common path" (det slutgiltiga steget) vid trombocyttaggregation och har därvid teoretiskt en potential att blockera trombocyttaggregation oberoende av aktiveringsmekanismen.

### Cyklooxygenashämning

#### Acetylsalicylsyra

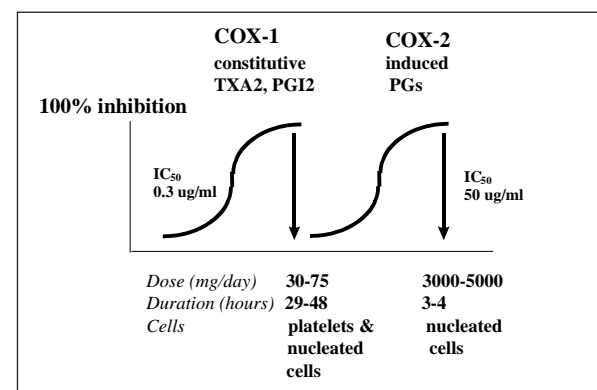
Acetylsalicylsyra (ASA) har stor användning som trombocythämmare. I en metaanalys rapporteras att icke-fatal händelse och vaskulär död förhindrades i 30% respektive 15% (2).

ASA hämmar irreversibelt cyklooxygenas (COX) aktivitet genom acetylering av prostaglandinsyntetas (3). Av de två isoformerna av cyklooxygenas finns konstitutionellt COX-1 uttryckt i de flesta celler, medan inducerbart COX-2 uttrycks som svar på inflammatoriskt eller immunt stimulus (Figur 1). ASA hämmar selektivt COX-1 med ett förhållande mellan COX-1- och COX-2-hämning på 166 till 1 (4), vilket förklarar effektiv trombocythämning redan vid låga doser, medan högre doser behövs för att uppnå analgetisk och antiinflammatorisk effekt.

Cyklooxygenashämning leder till hämning av produktionen av tromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) och prostacyclin (PGI<sub>2</sub>). TXA<sub>2</sub> stimulerar vasokonstriktion och trombocyttaggregation, medan PGI<sub>2</sub> hämmar processer som motverkar trombocyttaggregation och inducerar vasodilatation. Eftersom trombocyter saknar cellkärna kan dessa inte syntetisera nytt cyklooxygenas under sin livstid, medan endotelceller snabbt kan regenerera nytt cyklooxygenas. Detta förklarar varför antitrombocytteffekten med hämning av TXA<sub>2</sub> är den mest uttalade effekten 24 timmar efter administrering av ASA, alltså hämningen av COX-1.

Cyklooxygenashämning av ASA behöver emellertid inte vara fullständig. Det är visat att cirka 20% av patienter med instabil angina pectoris har höga nivåer av tromboxan A<sub>2</sub> vilket tyder på andra källor än

trombocyt-COX-1 (5). Även andra mediatorer av trombocytaktivering kan överskugga ASA-effekten, vilket kan leda till trombocytaktivering och aggregation.



Figur 1. Karakterisering av ASAs hämning av COX-1 och COX-2.

#### Farmakokinetik

Hämning av trombocytfunktion har observerats en timma efter oral administrering av ASA, medan effekten är fördröjd cirka 3-4 timmar efter administrering av enteric-coated ASA (6). Eftersom inadekvat cyklooxygenashämning av ASA är en riskfaktor vid akut PTCA (2) är det viktigt att erhålla en snabb och effektiv terapi. I DANAMI II-studien har detta uppnåtts genom administrering av intravenöst ASA före PTCA.

#### Dosering av ASA

Administrering av 100 mg ASA per os ger så gott som fullständig hämning av trombocytcyklooxygenasaktiviteten (Figur 1) och dygnsdoser på 30-50 mg ASA resulterar i princip i fullständig hämning av trombocyt-TXA<sub>2</sub>-produktionen efter 7-10 dygn (7-9). Dessa experimentella effekter har även konfirmerats kliniskt. Således förelåg ingen statistisk skillnad i protektion mellan administrering av 30 mg/dag och 283 mg/dag vid TIA eller minor ischemic stroke (10).

Andra tillstånd där låga ASA-doser har visats ge effektiv antitrombocytteffekt finns sammanfattade i Tabell I. Tre studier har jämfört effekten av ASA 75-325 mg med placebo hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (21-23). Metaanalys har visat 25% relativ riskreduktion vid stroke. Warfarin var emellertid mer effektivt än ASA (47% riskreduktion). ASA kan därför vara ett alternativ till warfarin hos patienter med förmaksflimmer med låg risk för

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

stroke och hos patienter som inte kan ta antikoagulantia (24).

Det föreligger således inom det dosområde av ASA som används vid klinisk administrering ett dos-effektsamband som når sin plåtå avseende antitrombotisk effekt vid doser på 30-75 mg/dygn.

**Tabell I. Indikation och effektiva doser av ASA vid vaskulär sjukdom.**

	Dos (mg)	Ref
Instabil koronar sjukdom	75	(11)
Stabil angina pectoris	75	(12)
Aortakoronar bypass-kirurgi	100	(13)
Patienter med hjärtklaffsprotos och samtidig warfarinbehandling	100	(14)
Arteriovenösa shuntar (hemodialys)	160	(15)
Akut hjärtinfarkt	162,5	(16)
Transient cerebral ischemi	30	(10)
Akut ischemisk stroke	160	(17-19)
Hypertoni	75	(20)

#### Biverkningar av ASA

ASA-inducerad GI-toxicitet har rapporterats vara dosberoende (25); även låga doser kan ge allvarliga GI-blödningar. Vid doser i storleksordningen 100-300 mg finns blödning rapporterad hos 0,7-3% av patienterna, vilket ej skiljer sig från andra NSAID (26). Enteric-coated-tabletter minskar inte risken (27).

Risken för cerebrala blödningar har inte tillräckligt dokumenterats beroende på låg incidens (<1%), men kommer att beaktas i den tredje genomgången vid Antithrombotic Trialists Collaboration. Hos hypertensiva patienter med välkontrollerat blodtryck men som har ökad risk för cerebrala blödningar har inte ASA-behandlingen ökat risken för fatal eller icke-fatal händelse (28).

De gastrointestinala biverkningarna bidrar således till att risk-nyttaförhållandet vid behandling med låg-dos-ASA blir ofördelaktigt för friska individer och

Acetylsalicylsyra	
<i>Verkningsmekanism</i>	Specifik COX-1-irreversibel hämning genom acetylering
<i>Användning</i>	Akut och kronisk basterapi
<i>Dos</i>	75 mg /per dygn ger effektiv trombocythämning Akut hämning vid akut PTCA eller hjärtinfarkt kan kräva intravenös administrering
<i>Effekt</i>	Riskreduktion av vaskulära händelser och död 30% respektive 15%
<i>Biverkningar</i>	Huvudsaklig biverkan är gastrointestinal blödning (0,7-3%)
<i>Kostnad</i>	Billigt

antyder att behandlingen endast är motiverad till patientpopulationer där risken för tromboembolisk sjukdom överstiger 2% per år.

#### Dipyridamol

Dipyridamols verkningsmekanism har föreslagits innefatta hämning av cykliskt nukleotidfosfodiesteras eller blockad av adenosinupptag, vilket resulterar i ökade intracellulära koncentrationer av cyklisk AMP i trombocyter eller ökade koncentrationer av adenosin vaskulärt, vilket motverkar trombocyttaggregation via adenosin A<sub>2</sub>-receptorer.

I ESPS-2-studien, som omfattade 6 000 patienter som tidigare genomgått stroke eller TIA, jämfördes placebo, ASA och kombinationen ASA och dipyridamol (400 mg) med en modifierad farmaceutisk beredning av dipyridamol (17). Relativa riskreduktionen var likartad för ASA och dipyridamol enbart (13-15%), medan motsvarande värde för kombinationsbehandling var högre (22%). Bland biverkningarna var huvudvärk vanligast för dipyridamol. Dipyridamol kan ge ökad risk för myokardischemi vid ischemisk hjärtsjukdom beroende på "coronary steal syndrome" till följd av adenosininducerad vasodilatation. Denna behandling utgör därför inte första- eller andrahandsalternativ vid antitrombocytbehandling vid ischemisk hjärtsjukdom.

Dipyridamol	
<i>Verkningsmekanism</i>	Hämning av fosfodiesteras och/eller adenosinupptag
<i>Användning</i>	Kronisk adjuvant terapi
<i>Dos</i>	400 mg
<i>Effekt</i>	Likartad riskreduktion som för ASA. Additiv effekt till ASA
<i>Biverkningar</i>	Huvudvärk. Ej ökad blödning
<i>Kostnad</i>	Billigt

#### ADP-receptorantagonister

Vid höga skiktningshastigheter i blodflödet, t ex i förträngda artärer, blir ADP, som stimulerar trombocyttaggregation, särskilt betydelsefullt. Både tiklopidin och klopidogrel är tienopyridiner. De påverkar inte ADP-inducerad trombocyttaggregation vid tillsats i försök. Däremot, vid *in vivo* försök ger bildning i levern upphov till flera aktiva metaboliter, vilka resulterar i selektiva och irreversibla förändringar av ADP-receptorn (28). Klopidogrel har således visats ge selektiv reduktion av ADP-receptorkoncentrationen men ger inga förändringar i bindningsaffinitet.

#### Tiklopidin

Maximala koncentrationer i plasma erhålls 1-3 timmar efter oral administrering. Vid upprepad administrering ses efter 2-3 veckor en trefaldig ökning av

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

plasmanivåerna beroende på ackumulering (29). Vid upprepad dosering är halveringstiden 96 timmar. Antitrombotisk effekt har inte visats förrän efter 2-3 veckors administrering (30).

Effekten av tiklopidin har undersökts vid ett flertal olika sjukdomstillstånd såsom tromboembolisk stroke (31), TIA (31), instabil angina pectoris (30), claudicatio intermittens (33-35) och kranskärlskirurgi (36). I dessa studier har tiklopidin visats vara mer effektivt än placebo avseende riskreduktion av tromboemboliska komplikationer. Hos patienter med TIA tycks riskreduktion för stroke vara större för tiklopidin jämfört med ASA, även om det inte föreligger någon skillnad avseende det totala utfallet av stroke, hjärtinfarkt eller död (2). Biverkningar som associerats med tiklopidin är bland annat hyperkolesterolemi, neutropeni, trombocytopeni, aplastisk anemi och trombotisk trombocytopen purpura.

Ur mekanistisk synvinkel borde tiklopidin ha en additiv effekt till ASA, vilket rapporterats hos friska frivilliga (37). Efter kranskärlsvidgning (PTCA) med stenting motverkade kombinationsbehandling stentokklusion mer effektivt än ASA + kumarin (38, 39).

### Klopidogrel

Klopidogrel omvandlas snabbt i levern till en ännu ej identifierad trombocythämmare. Trombocyttaggregationen är dosberoende med takeffekt med 40% hämning av trombocyttaggregationen vid dosen 400 mg (40). Dygnsdoser på 50-100 mg till friska frivilliga resulterade i 25-30% hämning av trombocyttaggregationen under andra behandlingsdygnet och efter 4-7 dygns behandling, dvs vid steady state, uppnåddes 50-60% hämning. Detta överensstämmer med den hämning som ses vid dygnsdoser av tiklopidin på 500 mg. Efter upprepad dosering skilde sig ej trombocythämningen av 50 mg klopidogrel från den effekt som erhålls vid doser kring 75 och 100 mg. Trombocytfunktionen normaliserades sju dygn efter avslutad administrering av klopidogrel, vilket talar för att klopidogrel i analogi med ASA tycks ha permanent effekt på trombocytproteinet. Även om klopidogrels halveringstid är kort tycks dosering med en tablett dagligen vara tillräcklig för att erhålla behandlingseffekt. Klopidogrel (50 mg/dygn) och tiklopidin (500 mg/dygn) ökar båda blödningstiden med 1,5-2,0 gånger jämfört med kontroller.

I CAPRIE-studien som inkluderade 19 000 patienter jämfördes 75 mg klopidogrel/dygn med ASA 325 mg/dygn med avseende på protektiva effekter mot återkommande ischemiska händelser hos patienter som tidigare genomgått stroke, nyligen haft hjärtinfarkt samt hos patienter med claudicatio intermittens. Klopidogrel var mer effektivt än ASA (8,7% p=0,043). Det förelåg ingen statistiskt signifi-

kant skillnad mellan förekomst av utslag, diarré, övriga GI-symtom, intrakraniella eller gastrointestinala blödningar eller neutropeni.

Sammanfattningsvis motiverar den låga incidenten av neutropeni av klopidogrel att preparatet ersätter tiklopidin. Baserat på kompletterande verkningsmekanismer kan additiva antitrombotiska effekter förväntas vid kombinationsbehandling med ASA åtminstone hos högriskpatienter (41).

ADP-receptorantagonister	
<i>Verkningsmekanism</i>	Prodrug som ombildas till aktiva metaboliter vilka irreversibelt förändrar trombocyt-ADP-receptorfunktionen. Fördröjd insättning av effekten. Klopidogrel snabbare anslag än tiklopidin.
<i>Amvändning</i>	Kronisk adjuvant terapi
<i>Dos</i>	Tiklopidin 250 mg x 2 Klopidogrel 50 mg x 1
<i>Effekt</i>	Likartad eller bättre riskreduktion jämfört med ASA. Additiva effekter till ASA
<i>Biverkningar</i>	Tiklopidin: ett flertal Klopidogrel: ingen skillnad rapporterad jämför med ASA
<i>Kostnader</i>	Måttliga

### NO-donatorer, nitroglycerin

Kväveoxid och nitrater utövar sin trombocythämmande effekt genom ökning av koncentrationen av cykliskt GMP i trombocyter. Nitrater metaboliseras under bildning av kväveoxid och/eller nitrosotoler. Vid intravenös administrering motverkade nitroglycerin trombocyttaggregationen parallellt med hemodynamisk påverkan. Effekten var dosberoende (42-45). Antiaggregationseffekten var av samma storleksordning som för ASA och additiv. Kontinuerlig injektion av nitroglycerin ger emellertid toleransutveckling redan under en 24-timmarsadministrering, vilket således motiverar intermittent administrering (46). Nitroglycerin har visats minska dödligheten vid hjärtinfarkt (47, 48). Trombocytdeposition och trombosbildning reducerades efter angioplastik på grisar (49, 50). En annan kvävedonator, s-nitroso-glutation, vilken ansetts ha relativ trombocyt-specifitet, har visats reducera trombocytaktivering under koronarangioplastik (51), akut hjärtinfarkt och stabil angina pectoris (52) samt efter karotisendartärektomi (53). Intravenöst nitroglycerin används ofta till patienter med instabil angina pectoris (53).

Eftersom nitroglycerin och dess derivat nitrosotoler inte kan patenteras finns inget kommersiellt intresse för att undersöka deras roll vid ischemiska syndrom. Nitroglycerins terapeutiska effekter vid behandling av bröstsmärtor i samband med akut

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

myokardischemi kan mycket väl vara betingade av dess vasodilatoriska effekter med reduktion av förspänning (preload) och efterspänning (afterload) av vänster hjärnkammare. Eftersom antiaggregationseffekten inträffar inom samma koncentrationsområde kan den specifika betydelsen av dessa effekter på kliniskt utfall för närvarande inte bedömas (53).

NO-donatorer, nitroglycerin	
Verkningsmekanism	Ökning av cykliskt GMP
Användning	Akut, adjuvant terapi
Dos	Titrerad intravenös infusion
Effekt	Skyddande effekt vid hjärtinfarkt. Antiaggregationseffekt additiv till ASA-effekt
Biverkningar	Huvudvärk, hypertoni
Kostnader	Låga

### GP IIb/IIIa-receptorantagonister

Glykoprotein IIb/IIIa verkar som en trombocyttaggregationsreceptor, som vid aktivering genom ökat intracellulärt kalcium uttrycker affinitet för fibrinogen, fibronectin, vitronectin och von Willebrand-faktor. Interaktioner mellan glykoproteinet och dess ligander är relaterad till Arg-Gly-Asp (RGD)-sekvenser.

#### Abciximab

Abciximab är ett monoklonalt mus/human chimeriskt 7E3 Fab-fragment som skapats för att eliminera sekvenser vilka kan framkalla ett starkt antikroppssvar. Eftersom denna substans är en antikropp mot GP IIb/IIIa-receptorn kan den sannolikt interagera med flera epitoper i receptorkomplexet. Hos patienter som genomgår PTCA ger abciximab dosberoende hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation. En bolusdos på 0,25 mg/kg blockerar 80% av trombocyt receptorerna och reducerar ADP-provocerad trombocyttaggregation till mindre än 20% av utgångsvärdet (54). Tolv timmar efter bolus återgår blödningstid till normalvärden och trombocyttaggregationen till mer än 50% av basvärdet. Efter 24 timmar är trombocyttaggregationen normaliserad hos flertalet av patienterna och efter 48 timmar hos praktiskt taget alla patienter. Med en infusion på 10 µg/minut kan hämning av trombocyttaggregationen bibehållas under en tolvtimmarsinfusion.

Klinisk effekt av abciximab har studerats i fyra stora prövningar: EPIC, n=2 099 (55), EPILOG, n=2 792 (56), CAPTURE, n=1 265 (57), och RAPPORT, n=483 (58) samt hos patienter som genomgått PTCA. Död eller hjärtinfarkt efter 30 dygn var 9,0-10,3 i placebogruppen, medan motsvarande siffror för abciximab var 4,8-6,9 med en riskreduktion

mellan 30 och 58%. Vid den första studien, EPIC, var större blödning ett signifikant problem, medan EPILOG-studien med en reduktion av den samtidigt givna heparindosen och snabb kateterdragnings visade signifikant reduktion av blödningskomplikationerna. Hos 1-2% av patienterna utvecklades trombocytopeni, vilken var reverserbar med blodtransfusion. Cirka 6% av patienterna i EPIC-studien utvecklade antikroppar mot olika epitoper av abciximab. Det föreligger inga data avseende potentiell risk för ett upprepat användande av abciximab.

Det är intressant att abciximab har rapporterats ge dosberoende hämning av trombinbildningen. Vid koncentrationer på mer än 15 µg/ml nås en plåtå på omkring cirka 50% hämning (59). Abciximab har liknande affinitet till vitronectinreceptorn som till GP IIb/IIIa-receptorn (60), men betydelsen av detta har inte klarlagts.

#### Tirofiban

Tirofiban är en icke-peptid som framställts utifrån strukturen av GP IIb/IIIa-receptorkonfigurationen (RGD-sekvens). Tirofiban hämmar trombocyttaggregationen med hög specificitet, IC<sub>50</sub> vid 9nM vid 10 µM ADP-inducerad trombocyttaggregation. Den relativa specificiteten har också klarlagts genom att affiniteten till vitronectinreceptorn, GP α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> har ett IC<sub>50</sub> på 62 µM, sju gånger högre än för GP 116/111a IIb-receptorn (61).

Tirofibans halveringstid i plasma är cirka 1,5 timmar. Vid infusionsdoser på 0,15 µg/kg/min ökade blödningstiden 2-3-faldigt och ADP-inducerad trombocyttaggregation hämmades till 97% (62-63). Blödningstiden normaliserades fyra timmar efter avslutad infusion, medan trombocyttaggregationen fortfarande var minskad till cirka 20% av utgångsvärdet. Vid samtidig administrering tillsammans med ASA ökade blödningstiden och trombocyttaggregationen minskade. Trombocythämning inträdde snabbt. Biverkningarna av tirofiban var huvudsakligen blödningar. En liten andel av patienterna utvecklade reversibel trombocytopeni (64).

Tirofibans effekt vid instabil angina och icke Q-vågshjärtinfarkt har testats i två stora studier, PRISM (tirofiban vs heparin), n=3 232 (65) och PRISM-Plus (tirofiban plus heparin vs heparin enbart), n=1 570 (66). För en tredje grupp i PRISM-Plus-studien som erhöll tirofiban enbart avslutades studien på ett tidigt stadium beroende på ökad dödlighet under de sju första behandlingsdygnen. Död och/eller hjärtinfarkt under de följande 30 dagarna reducerades i PRISM-studien från 7,1% (heparin) till 5,8% (tirofiban) och i PRISM-Plus från 11,9% (heparin) till 8,7% (tirofiban plus heparin). Riskreduktionen var således 18% respektive 27%. I

### Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

PRISM-Plus-studien var utfallet mer uttalat i en undergrupp bestående av patienter med diabetes mellitus, 15,5% för enbart heparin jämfört med 4,7% för tirofiban plus heparin, med en riskreduktion på 70%. I RESTORE-studien, n=2 139 (67), har tirofiban testats på PTCA-patienter. I denna studie var procenttalet för död eller hjärtinfarkt vid en månad 6,4% i placebogrupper jämfört med 5,0% i behandlingsgruppen med en riskreduktion på 22%.

#### Lamifiban

Substansen är en icke-peptid med ett IC<sub>50</sub> på 25 nM testat med ADP-inducerad trombocyttaggregation. Lamifiban har låg affinitet till vitronektinreceptorn (74, 75). Halveringstiden för lamifiban är cirka 40 minuter för fri drog och 9,5 timmar för bunden (76). Efter en bolusdos på 600-750 µg och steady state-infusion med 4 eller 5 µg/min (77) hämmades ADP-inducerad trombocyttaggregation så gott som fullständigt. Blödningstiden förlängdes 3-4 gånger.

Lamifiban har testats i en storskalig studie, PARAGON-studien, n=2 282 för behandling av instabil angina pectoris och icke-Q-vågshjärtinfarkt (78). Dödsfall eller hjärtinfarkt vid en månad var 11,7% i placebogrupper och minskade med behandling till 10,3% motsvarande en riskreduktion på 12%. En hög dos lamifiban reducerade inte händelsefrekvensen, vilket däremot var fallet med den låga dosen. Receptor ockupation var 90-100% med den högre dosen jämfört med 60-95% med den lägre dosen.

#### Eptifibatid

Substansen är en syntetisk disulfidcyklisk heptapeptid baserad på Lys-Gly-Asp-sekvensen (KGD) med disulfidbindningar och har rapporterats ha hög specificitet för hämning av GP IIb/IIIa-receptorn i relation till vitronektinreceptorn (68). Eptifibatid har inte påvisats ha någon immunogen effekt (69). Halveringstiden har rapporterats till cirka en timma (79). Eptifibatid elimineras av såväl renala som icke-renala mekanismer. Renal eliminering står för cirka 40% av total eliminering.

I likhet med abciximab resulterar eptifibatidbehandling i längre aktiverad koagulationstid vilket antyder att eptifibatid även kan hämma trombinbildning. Eptifibatid har också visats hämma trombinbildningen *in vivo* (71) och *in vitro* (59).

När eptifibatid gavs till PTCA-patienter som en bolusdos på 90 µg/kg följt av en infusion på 1 µg/kg/min tillsammans med ASA och heparin hämmades den ADP-provocerade trombocyttaggregationen med 80% (71). Det förelåg signifikanta interindividuella variationer i hämningssvaret (95% konfidensintervall: 0-40%). Fyra timmar efter avslutad infusion återvände trombotyckningen till 70% av

aggregationens basvärde. Här förelåg dock stora individuella variationer. Blödningstiden ökade 4-5 gånger under infusion och återvände till basvärdet fyra timmar efter avslutad infusion.

Eptifibatid har testats i två storskaliga studier för behandling av instabil angina pectoris: PURSUIT, n=10 948 (72) och av PTCA-patienter, IMPACT-II, n=4 010 (73). I PURSUIT-studien, där den sammansatta utvärderingsvariabeln vid en månad var död och/eller akut hjärtinfarkt, var utfallet i placebogrupper 16% och minskade med eptifibatidbehandling till 14%, motsvarande en riskreduktion på 9,6%. I IMPACT-II var motsvarande värden 8,4% vid placebo och för eptifibatid 6,9%, med en riskreduktion på 18%.

#### Tillägg till trombolys

En annan indikation för GP IIb/IIIa-blockad kan vara som tillägg till trombolys vid akut hjärtinfarkt. Detta studeras för närvarande i TIMI 14A-studien där abciximab läggs till trombolysbehandling. Liknande fas II-studier är också på gång för eptifibatid och lamifiban.

#### Försök till översikt över effekterna av intravenösa GP IIb/IIIa-antagonister (Tabell II)

I samtliga studier där GP IIb/IIIa-antagonister använts vid PTCA eller instabil angina pectoris har primära sammansatta utvärderingsvariabler varit död och/eller hjärtinfarkt inom 30 dygn. Signifikanta behandlingseffekter erhöles för den sammansatta utvärderingsvariabeln men inte för enbart död. Akut hjärtinfarkt kan vara både procedurrelaterad, definierad som perioperativ CKMB/CK (x3)-höjning, liksom subakut eller sen akut hjärtinfarkt. Ett försök till översikt över viktiga kliniska prövningar med GP IIb/IIIa-antagonister presenteras i Tabell II (sid 31), som sammanfattar resultat efter 30 dagars behandling. Procentsiffror för dödlighet och akut hjärtinfarkt presenteras separat, vilket resulterar i något högre värden än för den sammansatta utvärderingsvariabeln dödlighet + akut hjärtinfarkt, vilken anges i studierna, eftersom hjärtinfarkt och död kan drabba en och samma patient. Det förelåg en icke-signifikant sänkning på cirka 20% i dödlighet efter PTCA, medan hjärtinfarkt minskade med mellan 30% och 40%. Denna minskning förelåg både för procedurrelaterade CKMB/CK-höjningar (x3), icke Q-vågs- och Q-vågshjärtinfarkt. Det förelåg ingen skillnad i stor blödning (TIMI-grad: intrakraniell blödning eller iakttagen blödning associerad med minskning i Hb >5g/dL eller en minskning i packad röd cellvolym på 15% eller mer) jämfört med placebo (ASA + heparin), medan transfusioner gavs

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

Tabell II. GP IIb/IIIa-receptorantagoniststudier i samband med PTCA och vid instabil angina pectoris. (P-värden jämför behandling med placebo. Andra P-värdet under instabil angina pectoris är beräknat för båda grupperna).

PTCA		GP IIb/IIIa					Placebo				
		n	dödlighet %	hjärtinfarkt %	blödning större, %	transfusion %	n	dödlighet %	hjärtinfarkt %	blödning större, %	transfusion %
IMPACT II	eptifibatid	2 682	0,7	6,7	2,5	7,1	1 328	1,1	8,1	4,5	6,5
RESTORE	tirofiban	1 071	0,8	4,2	2,4	3,5	1 070	0,7	5,7	2,1	2,2
EPILOG	abciximab	1 853	0,4	3,7	2,8	3,8	939	0,7	8,6	3,1	5,0
EPIC	abciximab	1 403	1,5	5,7	7,1	19,2	696	1,7	8,6	6,6	9,6
CAPTURE	abciximab	630	1,0	3,8	3,8	7,0	638	1,3	7,7	1,9	3,3
EPISTENT	abciximab	794	0,3	5,0	2,9	5,9	809	0,5	10,3	2,2	2,2
RAPPORT	abciximab	241	2,5	3,3	16,6	13,7	242	2,1	4,1	9,5	7,9
		8 674	0,8	5,2	3,8	8,0	5 722	1,0	7,9	3,7	4,9
			0,167	<0,0001	0,737	<0,0001					
Instabil angina pectoris											
PARAGON	lamifiban	755	3,0	9,4	0,5		756	2,9	10,6	0,8	
Canadian Lamifiban	lamifiban	242	1,2	2,9	2,9		123	4,1	5,7	0,8	
PURSUIT	eptifibatid	4 722	3,5	12,6	3,0		4 739	3,7	13,5	1,3	
PRISM Plus	tirofiban	773	6,3	10,6	1,4		797	6,3	13,2	8,0	
PRISM	tirofiban	1 616	2,3	4,1	0,4		1 616	3,6	4,3	4,0	
		8 108	3,4	10,1	2		8 033	3,9	11,2	2,5	
	P		0,124	0,375	<0,01						
	P		<0,0001	<0,0001	0,434						

oftare i behandlingsgruppen. Detta beror huvudsakligen på EPIC-studien. Patienterna med instabil angina pectoris hade högre dödlighet och hjärtinfarktfrekvens än PTCA-patienterna. Det förelåg ingen reduktion vare sig i dödlighet eller hjärtinfarkt vid 30 dagar eller i blödningsfrekvens. När samtliga studier sammanställdes ledde behandling till minskning i såväl dödlighet som hjärtinfarkt. Behandlings-effekterna var mer uttalade efter sju dagars behandling. Trombocytopeni (<50 000/mm<sup>3</sup>) utvecklades inte oftare under antagonistbehandlingen jämfört med placebo (ASA+heparin). Trombocytopenifrekvensen var cirka 0,5% i båda grupperna.

Dessa resultat talar för att behandling med GP IIb/IIIa-antagonister kan vara såväl medicinskt som kostnadseffektivt motiverad till subgrupper med ökad risk, såsom patienter med instabil angina pectoris med tecken på ihållande myokardischemi och enzymfrisättning eller diabetes mellitus.

**GP IIb/IIIa-antagonister****Intravenöst**

<i>Verkningsmekanism</i>	Hämning av GP IIb/IIIa-receptor
<i>Användning</i>	Akut, adjuvant terapi
<i>Dos</i>	Bolus + infusion
<i>Effekt</i>	20-30%, reduktion av dödlighet och hjärtinfarkt efter 30 dagar
<i>Biverkningar</i>	Blödning, reversibel trombocytopeni
<i>Kostnad</i>	Hög

**Orala GP IIb/IIIa-hämmare**

Effekten av dessa icke-peptider finns hitintills främst dokumenterad från fas I- och fas II-studier (79-84). Den linjära dos-responskurvan för hämning av trombocyttaggregation med tillgängliga orala GP IIb/IIIa-inhibitorer är i princip brant. De flesta av dessa läkemedel är prodrugs som omvandlas till akti-

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

va metaboliter i levern. Tillslaget är därför fördröjt och steady state-hämning uppnås sannolikt sällan beroende på variation i absorption och eliminationshastigheter. I motsats till de intravenösa analogerna har orala GP IIb/IIIa-hämmare hög proteinbindning i plasma och därför potentiellt förlängd elimination, vilken kan vara en nackdel i situationer där behandling kompliceras med blödning. Merparten av de orala GP IIb/IIIa-antagonisterna har receptoraffinitet till RGD-sekvenser.

Även om orala GP IIb/IIIa-antagonister hämmar slutsteget vid trombocyttaggregationen hämmar de inte trombocytaktiveringen som leder till ökad produktion av tromboxan. Dessa läkemedel kan därför inte ersätta ASA, men kan komma att bli ett komplement till ASA och kan kanske ingå i kombinationsterapi, t ex med ASA och klopidogrel. Det är osäkert till vilken grad trombocythämningen skall ske. Skall t ex 50% eller 75% trombocythämning vara det terapeutiska målet för kronisk behandling? Hur säker och effektiv kan en sådan nivå bedömas vara? Dessa frågor kan enbart besvaras i kliniska studier. Ett antal multicenterstudier pågår där akut koronarsyndrom studeras: xemilofiban (ORBIT, EXCITE), Orbofiban (OP-US-TIMI 16), Sibafiban (SYMPHONY) och Lefradafiban (FROST).

Farmakodynamiska effekter och klinisk säkerhet av xemilofiban baseras på resultat från en fas II-multicenterstudie (ORBIT) omfattande 549 PTCA-patienter utan och med stent och utan eller med föregående behandling med abciximab (85). Behandlingsperioden var fyra veckor. Patienterna som erhöll stent behandlades antingen med xemilofiban eller tiklopidin. Samtliga patienter fick oralt ASA, 325 mg/dygn. Tidigare studier har visat att xemilofiban efter singeldoser utövade en dosberoende hämning på trombocyttaggregationen under 8-10 timmar trots att halveringstiden var cirka fyra timmar. I ORBIT-studien valdes doseringen (15 eller 20 mg tre gånger per dygn) med avsikt att erhålla en minskning i trombocyttaggregation på 50-80%. Dosberoende och likartad hämning av trombocyttaggregationen erhöles vid dag 1, 14 och 28. Patienterna avbröt behandlingen beroende på en alltför uttalad trombocyttaggregation på 2-3%. Blödningsskomplikationer inträffade med en frekvens på ungefär 6% med xemilofiban jämfört med 2% hos placebogruppen. Blödningarna i xemilofibangruppen var inte dosrelaterade. Inga större blödningar noterades vid behandlingen. Oromukosala blödningar, huvudsakligen näsblödning var den vanligaste komplikationen — 20-30% i xemilofibangruppen jämfört med 3-6% vid placebo.

Obesvarade frågor är bland annat huruvida effekter föreligger på hjärthändelser och om så är fallet vad är då den optimala strategin: kortvarig eller livstidsbehandling efter en tromboembolisk händelse? Är effekten bättre än tillgängliga behandlingsoalternativ? Trombocytopeni (100 000 per 1 mm<sup>3</sup>) utvecklades hos två patienter vid dag 10 och 16. Trombocytopeni kan således utvecklas såväl tidigt som sent under behandlingen. Vad avser parenterala GP IIb/IIIa-blockare är mekanismen inte klarlagd men antas vara beroende av preformerade eller formade antikroppar mot ligandreceptorkomplexet.

GP IIb/IIIa-antagonister	
Oralt	
<i>Verkningsmekanism</i>	Hämning av GP IIb/IIIa-receptor Prodrugs. Långsamt tillslag, brant dos-responskurva
<i>Användning</i>	Kronisk adjuvant terapi
<i>Dos</i>	Varierande beroende på läkemedel
<i>Effekt</i>	Inte visad. Pilotförsök
<i>Biverkningar</i>	Blödning, trombocytopeni
<i>Kostnader</i>	Inte känt, sannolikt höga

### Referenser

För referenserna i texten hänvisas till Läkemedelsverkets hemsida [www.mpa.se](http://www.mpa.se)

## References

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina pectoris and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206
2. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
3. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996; 271: 33157-33160.
4. Vejar M, Fragasso G, Hackett D, Lipkin PD, Maseri A, Born GVR, et al. Dissociation of platelet activation and spontaneous myocardial ischemia in unstable angina. *Thromb Haemost* 1990; 63: 163-8.
5. Mitchell JA, Akarasereemont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11693-7.
6. Pedersen AK, Fitzgerald GA. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclo-oxygenase. *N Engl J Med* 1984; 311: 1206-1211.
7. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-72.
8. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72: 1177-84.
9. De Caterina R, Giannesi D, Bernini W, et al. Low-dose aspirin in patients recovering from myocardial infarction: evidence for a selective inhibition of thromboxane-related platelet function. *Eur Heart J* 1985; 6: 409-17.
10. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-1266.
11. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
12. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-1425.
13. Lorenz RL, Weber M, Kotzur J, et al. Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily): effects on platelet aggregation and thromboxane formation. *Lancet* 1984; 1: 1261-1264.
14. Turpie AGG, Gent G, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524-529.
15. Harter HR, Burch JW, Majerus PW, et al. Prevention of thrombosis in patients on hemodialysis by low-dose aspirin. *N Engl J Med* 1979; 301: 577-579.
16. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
17. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study: II. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.

18. International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
19. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-1649.
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
21. Petersen P, Boysan G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
22. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
23. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke: three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1443-1448.
24. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: revisiting the dilemmas. *Stroke* 1994; 25: 1337-1341.
25. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 219-226.
26. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33-39.
27. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413-1416.
28. Savi P, Heilmann E, Nurder P, et al. Clopidogrel: an antithrombotic drug acting on the ADP-dependent activation pathway of human platelets. *Clin Appl Thromb/Hemost* 1996; 2: 35-42.
29. Ito MK, Smith AR, Lee ML. Ticlopidine: a new platelet aggregation inhibitor. *Clin Pharm* 1992; 11: 603-617.
30. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990; 82: 17-26.
31. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 2: 1215-1220.
32. Hass WK, Easton JD, Adams HP, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-507.
33. Arcan JC, Blanchard J, Boissel JP, et al. Multicenter double blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications. *Angiology* 1988; 39: 802-811.
34. Balsano F, Coccheri S, Libretti A, et al. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month double blind trial. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 84-91.

35. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine: results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med* 1990; 227: 301-308.
36. Limet R, David JL, Magotteaux P, et al. Prevention of aortocoronary bypass graft occlusion: beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rate of venous coronary bypass grafts: a double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 773-783.
37. Lecompte TP, Lecrubier C, Bouloux C, et al. Antiplatelet effects of the addition of acetylsalicylic acid 40 mg daily to ticlopidine in human healthy volunteers. *Clin Appl Thromb/Hemost* 1997; 3: 245-250.
38. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
39. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. *Circulation* 1998; 98: 1597-1603.
40. Herbert JM, Frehel D, Vallee E, et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1993; 11: 180-198.
41. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
42. Karlberg K-E, Torfgård K, Ahlner J, Sylvé C. Dose-dependent effect of intravenous NTG on platelet aggregation and correlation with plasma glyceryl dinitrate concentration in healthy men. *Am J Cardiol* 1992; 69: 802-5.
43. Karlberg K-E, Torfgård K, Henriksson P, Ahlner J, Sylvé C. Effects of nitroglycerin on platelet aggregation beyond the effects of acetylsalicylic acid in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1993; 71: 361-4.
44. Wallen NH, Larsson PT, Börjersson DA, Andersson A, Hjemdahl P. Effects of an oral dose of isosorbide dinitrate on platelet function and fibrinolysis in healthy volunteers. *Br J Clin Pharm* 1993; 35: 143-51.
45. Diodati J, Théroux P, Latour JG, Lacoste L, Lam JYT, Waters D. Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 638-8.
46. Karlberg K-E, Nowak J, Ahlner J, Sylvé C. Evidence for tolerance to the platelet inhibitory effect of nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1994; 73: 958-9.
47. 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: 906-19.
48. Yusuf S, MacMahon S, Collins R, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction; an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
49. Lam JYT, Chesebro JH, Fuster V. Platelets, vasoconstriction and nitroglycerin during arterial wall injury: a new anti-thrombotic role for an old drug. *Circulation* 1988; 78: 712-716.
50. Groves PH, Lewis MJ, Cheadle HA, Penny WJ. SIN-1 reduces platelet adhesion and platelet thrombus formation in a porcine model of balloon angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 590-597.

51. Langford EJ, Brown AS, Wainwright RJ, Thomas MR, Smith REA, Radomski MW, Martin JF, Moncada S. Inhibition of platelet activity by S-nitrosoglutathione during coronary angioplasty. *Lancet* 1994; 344: 1458-1460.
52. Langford EJ, Wainwright RJ, Martin JF. Platelet activation in acute myocardial infarction and unstable angina is inhibited by nitric oxide donors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 51-55.
53. Molloy J, Martin JF, Baskerville PA, Fraser SCA, Markus HS. S-nitrosoglutathione reduces the rate of embolization in humans. *Circulation* 1998; 98: 1372-5.
54. Tcheng JE, Ellis SG, George BS, et al. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 90: 1757-1764.
55. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.
56. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-1698.
57. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
58. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998; 97: 2386-2395.
59. Reverter JC, Bèguin S, Kessels H, et al. Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody: potential implications for effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and 'clinical restenosis'. *J Clin Invest* 1996; 98: 863-874.
60. Collier BS. Platelet GPIIb/IIIa antagonists: the first antiintegrin receptor therapeutics. *J Clin Invest* 1997; 99: 1467-1471.
61. Egbertson MS, Chang CT, Duggan ME, et al. Non-peptide fibrinogen receptor antagonists: II. Optimization of a tyrosine template as a mimic for Arg-Gly-Asp. *J Med Chem* 1994; 37: 2537-2551.
62. Barrett JS, Murphy G, Peerlinck K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-383, a selective non-peptide platelet glycoprotein-IIb/IIIa receptor antagonist, in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 377-388.
63. Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M, et al. MK-383 (L-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation* 1993; 88: 1512-1517.
64. Bednar B, Bednar RA, Cook JJ, et al. Drug-dependent antibodies against GPIIb/IIIa induce thrombocytopenia. *Circulation* 1996; 94: 1-99.
65. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J med* 1998; 338: 1498-1505.
66. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet

- glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-1497.
67. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-1453.
  68. Scarborough RM, Naughton MA, Teng W, et al. Design of potent and specific integrin antagonists: peptide antagonists with high specificity for glycoprotein IIb-IIIa. *J Biol Chem* 1993; 268: 1066-1073.
  69. Phillips DR, Scarborough RM. Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am J Cardiol* 1997; 80 (4A): 11B-20B.
  70. Alton KB, Kosoglou T, Baker S, Afrime MB, Cayen MN, Patrick JE. Disposition of <sup>14</sup>C-eptifibatide after intravenous administration to healthy men. *Clin Ther* 1998; 20: 307-23.
  71. Tcheng JE, Harrington RA, Kottke Marchant K, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the platelet integrin glycoprotein IIb/IIIa blocker integrelin in elective coronary intervention. *Circulation* 1995; 91: 2151-2157.
  72. Harrington RA. Design and methodology of the PURSUIT trial: evaluating eptifibatide for acute ischemic coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997; 80: 34B-38B.
  73. The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-1428.
  74. Alig L, Edenhofer A, Hadvary P, et al. Low molecular weight, non-peptide fibrinogen receptor antagonists. *J Med Chem* 1992; 35: 4393-4407.
  75. Carreaux JP, Steiner B, Roux S. Ro 44-9883, a new non-peptidic GPIIb/IIIa antagonist prevents platelet loss in a guinea pig model of extracorporeal circulation. *Thromb Haemost* 1993; 70: 817-821.
  76. Jones CR, Ambros RJ, Rapold HT, et al. A novel nonpeptide GPIIb/IIIa antagonist in man [abstract]. *Thromb Haemost* 1993; 69: 560.
  77. Theroux P, Kouz S, Roy L, et al. Platelet membrane receptor GPIIb/IIIa antagonism in unstable angina: the Canadian lamifiban study. *Circulation* 1996; 94: 899-905.
  78. The PARAGON Investigators. A randomized trial of potent platelet IIB/IIIa antagonism, heparin, or both in patients with unstable angina: the PARAGON study [abstract]. *Circulation* 1996; 94: 1-553.
  79. Simpfendorfer C, Kottke-Marchant K, Lowrie M, et al. First chronic platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade: a randomized, placebo-controlled study of xemilofiban in unstable angina with percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1997; 96: 76-81.
  80. Cannon CP, McCabe CH, Borzak S, et al. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibrafiban, in patients after an acute coronary syndrome: results of the TIMI 12 trial. *Circulation* 1998; 97: 340-349.
  81. Kereiakes DJ, Kleiman N, Ferguson JT, Runyon JP, Broderick TM, Higby NA et al. Sustained platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with oral xemilofiban in 170 patients after coronary stent deployment. *Circulation* 1997; 96: 1117-21.
  82. Müller TH, Weisenberger H, Brickl R, Narjes H, Himmelsbach F, Krause J. Profound and sustained inhibition of platelet aggregation by fradafiban, a nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, and its active prodrug, lefradafiban, in men. *Circulation* 1997; 96: 1130-8.

83. Kottke-Marchant K, Simpfendorfer C, Lowrie M, Burns D, Anders RJ. Sustained but variable inhibition of platelet aggregation with xemilofiban, an oral GPIIb/IIIa receptor antagonist, in patients with unstable angina [abstract]. *Circulation* 1995; 92 suppl I: I-488.
84. TIMI 12 Trial Investigators. Evaluation of the oral glycoprotein IIb/IIIa antagonist Ro 48-3657 in patients with post acute coronary syndromes: primary results of the TIMI 12 trial [abstract]. *Circulation* 1996; 94 suppl: I-552.
85. Kereiakes DJ, Kleiman N, Ferguson JT, Zaki Masud AR, Broderick TM, Abbott-Smith MD et al. Pharmacodynamic efficacy, clinical safety, and outcomes after prolonged platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with oral xemilofiban. *Circulation* 1998; 98:1268-78.



### *Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

Trombin spelar en mycket viktig roll i artärtrombosens utveckling. Det är en kraftfull aktivator av trombocyter, spjälkar fibrinogen till fibrin, aktiverar FV, FVIII, FXI och FXIII. Trombin kan, förutom att aktivera trombocyter, även inducera en rad olika cellfunktioner i endotelceller, fibroblaster och monocyter, såsom cytokinfrisättning, mitogenicitet och cellvandring. Nya studier har också visat att trombin kan inducera TF-uttryck på endotelceller. I samband med artärtrombosutveckling kan bildat trombin binda till fibrintromben och fungera som en reservoar för enzymatiskt aktivt trombin.

#### Lokalisation av TF vid krans-kärlssjukdom

Arteriosklerotiska plack innehåller rikligt med celler som uttrycker TF på sin yta. TF mRNA har påvisats i glatta muskelceller i intiman och i monocyter/makrofager i placken. Dessutom har TF påvisats upplagrat i extracellulär matrix i plackens kärna (3). Detta är speciellt påtagligt i lipidrika plack. Det har även nyligen visats att TF i arteriosklerotiska plack är aktivt (4). Denna TF-aktivitet korrelerar dessutom med deposition av trombocyter till placken. Signifikant högre TF-antigenkoncentration och TF-aktivitet har vidare påvisats i plack från patienter med instabil angina och akut hjärtinfarkt jämfört med patienter med stabil angina (5-7). Dessa fynd talar för att TF i arteriosklerotiska plack sannolikt är av avgörande betydelse för trombosbildningen vid plackruptur.

Ökad koagulationsaktivitet vid akut kranskärlssjukdom förefaller även kunna induceras av TF uttryckt på cirkulerande blodmonocyter (8). Ett par studier har hittills visat att perifera monocyter hos patienter med instabil angina och akut hjärtinfarkt har ett ökat uttryck och aktivitet av TF. Aktiviteten korrelerar dessutom med ökad trombinaktivitet i plasma hos dessa patienter. Om detta TF-uttryck är stimulerat via en direkt cell-cellkontakt eller via lösliga faktorer är dock inte klarlagt.

#### Antikoagulationssystemet

De viktigaste reglerarna av plasmakoagulationen är antitrombin (AT)- och protein C-systemet (Figur 1). AT hämmar framför allt trombin och FXa. Trombin bildat under koagulationsprocessen kan binda till trombomodulin, en receptor som uttrycks på endotelceller. Komplexet trombin-trombomodulin aktiverar i sin tur protein C. Tillsammans med cofaktorn protein S inaktiverar aktivt protein C FVa och FVIIIa. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI), ett protein som syntetiseras och frisätts framför allt från endotelceller, binder FXa och detta komplex häm-

mar sedan TF/FVIIa och därigenom den TF-inducerade koagulationsaktiveringen.

Förändringar i antikoagulationssystemen, såsom AT-brist, protein C- och protein S-brist samt APC-resistens är klart kopplade till förekomst av djup ventrombos. Med avseende på artärtrombosens patogenes är dock betydelsen av dessa faktorer fortfarande oklar.

#### Molekylära markörer avspeglade koagulationsaktivitet

Aktiveringsgraden av koagulationssystemet kan analyseras med hjälp av s k molekulära markörer (Figur 1). FXa klyver protrombin till trombin, varvid protrombinfragment 1+2 (F1+2) bildas. Detta har kort halveringstid i cirkulationen, ungefär 90 minuter, och är således ett mått på FXa-aktivitet och på trombinbildning. Trombin-antitrombinkomplex (TAT) bildas när fritt trombin inaktiveras av antitrombin. Även denna markör har mycket kort halveringstid, omkring 15 minuter i cirkulationen. När trombin spjälkar fibrinogen till fibrin bildas först s k lösligt fibrin (fibrinmonomer) och fibrinopeptid A (FPA). Dessa markörer är således mått på trombinaktivitet.

#### Koagulationsaktivitet vid akut kranskärlssjukdom

Förhöjd aktivitet av koagulationssystemet har under de sista åren påvisats i en rad studier. Majoriteten av patienter med instabil angina och akut hjärtinfarkt har ökad trombinbildning och ökad trombinaktivitet, mätt som förhöjda nivåer av F1+2 och FPA (9, 10). En normalisering av trombinaktiviteten men inte av trombinbildningen vid sex månaders uppföljning hos patienter med instabil angina respektive hjärtinfarkt med glatt förlopp har dessutom påvisats (9). I FRISC-studien, inkluderande patienter med instabil angina, uppmättes signifikant förhöjda nivåer av F1+2 vid inklusion i studien. Högdosbehandling med dalteparin två gånger dagligen resulterade i signifikant reducerad trombinbildning och aktivitet (10). Vid sänkning av dalteparin till en lägre endosbehandling ökade trombinbildningen. Trombinaktiviteten var dock oförändrat låg. Sammantaget visar dessa studier på en ökad koagulationsaktivitet även på längre sikt hos dessa patienter.

#### Lokala faktorer av betydelse för trombosutvecklingen vid krans-kärlssjukdom (Faktaruta 1)

Graden av kärlskada, area och djup, är sannolikt en av de viktigaste orsakerna till trombosens utveckling, storlek och stabilitet. Experimentellt har visats

*Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

att vid en lindrigare kärlskada med exponering av deendotelialiserade kärl fås en långsammare trombocytdeposition och den slutliga trombosens är tunnare och mer labil. Vid djupare artärskada med exponering av kollagen och aktiv TF fås en mycket snabb och kraftig trombocytupplagring och snabb koagulationsaktivering. Fibrinutfällningen blir kraftig och trombosens adherent till kärlväggen.

Placktrombogeniciteten är vidare av mycket stor betydelse. Lipidrika plack innehåller rikligt med TF. Stenosgraden i den skadade artären spelar en stor roll. Trombocytansamlingen har visats vara direkt korrelerad till stenosens storlek och till graden av kärlspasm. Fragmenterade trombosrester i kranskärl har hög lokal trombinaktivitet på ytan. Detta kan fungera som substrat för ytterligare ökad koagulationsaktivitet och leda till förnyad trombotisering.

### Systemfaktorer av betydelse för trombosutvecklingen vid krans-kärlssjukdom (Faktaruta 1)

Inflammationsaktivitet med förhöjda nivåer av fibrinogen, C-reaktivt protein och cytokiner, såsom Il-6, samt ökad halt av koagulationsfaktor VII har i ett flertal stora undersökningar visats vara riskfaktorer för akut krans-kärlssjukdom. Andra studier talar för att höga halter av PAI-1 är en viktig riskfaktor. Homocysteinemi samt förhöjd nivå av lipoprotein(a) är andra metaboliska riskfaktorer.

#### Faktaruta 1.

##### Lokala och systemfaktorer bidragande till trombogenicitet vid akut krans-kärlssjukdom

###### Lokala faktorer

- Graden av kärlväggsskada (djup och area)
- Placktrombogenicitet (kollagen och TF)
- Stenosgraden (trombocytdeposition korrelerar)
- Kärlspasm (trombocytdeposition korrelerar)
- Kvarvarande trombosrester

###### Systemfaktorer

- Inflammatorisk aktivitet (fibrinogen, CRP, Il-6, aktivitet av vita blodkroppar)
- Ökad koagulationsaktivitet (FVII, FVIII)
- Aktiverade trombocyter
- Reducerad fibrinolytisk aktivitet (PAI-1)
- Homocysteinemi
- Lipoprotein(a)
- Kolesterol

### Referenser

1. Davies MJ. The composition of coronary artery plaques. *N Engl J Med* 1997;336:1312-4.
2. Kjalke M, Monroe D, Hoffman M, Oliver J, Ezban M et al. Active site-inactivated factors VIIa, Xa and IXa inhibit individual steps in a cell-based model of tissue factor-initiated coagulation. *Thromb Haemost* 1998;80:578-84.
3. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localisation of tissue factor in the normal vessel wall and in atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2839-43.
4. Toschi VT, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz DS et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997;95:594-9.
5. Annex BH, Denning SM, Channon KM et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:619-22.
6. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E et al. Tissue factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769-71.
7. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuellar J, Alvaro MM, Palacios IF et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-7.
8. Jude B, Agraou B, McFadden EP, Susen S, Bauters C et al. Evidence for time-dependent activation of monocytes in the systemic circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or in stable angina. *Circulation* 1994;90:1662-8.
9. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:61-8.
10. Ernofsson M, Strekerud F, Toss H, Abildgaard U, Wallentin L, Siegbahn A. Low-molecular weight heparin reduces the generation and activity of thrombin in unstable artery disease. *Thromb Haemost* 1998;79:491-4.

## Koagulationshämmande läkemedel

ULRICH ABILDGAARD

### Inledning/Sammanfattning

Trombin har en rad prokoagulerande effekter. Genom att aktivera trombocyter och endotel har trombin ytterligare trombogena effekter. Hämning av koagulationen med läkemedel innebär antingen att trombin inaktiveras i sig eller att produktionen av trombin hämmas på olika sätt. Efter verkningsmekanism kan läkemedlen grupperas enligt följande:

1. Direkta trombinhämmare
2. Hämmare av koagulationsfaktor Xa
3. Hämmare av vävnadsfaktor VIIa
4. Heparin och heparinoider (potentierar antitrombin; kombination av princip 1 och 2)
5. Hämmare av syntesen av koagulationsfaktorerna II, VII, IX X (antivitamin K)
6. Defibrinogenererande agens
7. Antitrombinkoncentrat; aktiverat protein C-koncentrat

Heparin och antivitamin K-medel (exempelvis warfarin) har använts i 50 år och är fortfarande de medel som används mest. Vid långtidsantikoagulation föreligger inget alternativ till dessa medel. Av de nyare högeffektiva koagulationshämmarna som kan användas i akutfasen är intresset störst för de direkta trombininhibitorerna.

### 1. Direkta trombinhämmare

Dessa medel inaktiverar också det trombin som frigörs vid trombolytisk och skiljer sig därigenom från heparin-antitrombin. I enlighet med detta är dessa läkemedel särskilt aktuella i samband med invasiva procedurer på artärer såsom PTCA. Bindningskinetik och farmakodynamik varierar mellan olika medel. Effekten är i stort sett kortvarig. Idag måste dessa medel ges intravasalt men man arbetar med peroralt verksamma trombinhämmare. Det finns inga antidoter mot dem.

**Hirudin** är en polypeptid med 65 aminosyror som har varit känd och karakteriserad i många år (1). Det binds irreversibelt både till trombinets aktiva site och till fibrinogensitet (exocite 1) så att det bildas ett inaktivt komplex med mycket låg dissociationskonstant. Rekombinant hirudin ges intravenöst. Effekten kan kontrolleras med APTT. Farmakokinetik, antitrombotisk effekt och blödningsrisk är relativt väl kartlagda. Hirudin har jämförts med heparin i flera kliniska fas III-studier. Hirudin har använts som antitrombotiskt medel i cirka fem år och är registrerat i flera länder. Rekombinant hirudin (Lepidurin) är ett logiskt och antagligen ett förstahandsal-

ternativ vid heparininducerad trombocytopeni (HIT).

**Hirolog** är en polypeptid som innehåller samma två bindningssites som hirudin men med lägre affinitet än hirudin. Medlet har använts i en rad studier och har en klar antitrombotisk effekt (2). Det är inte klarlagt om hirolog medför fördelar jämfört med hirudin.

**Hirugen** är en polypeptid med 12 aminosyror som bara binds till exocite 1. Den är en mindre effektiv trombinhämmare än hirudin och hirolog. Hirugen har visat effekt experimentellt men är knappast aktuell för klinisk prövning (2).

**Argatroban** är ett argininderivat som binds reversibelt till trombinets aktiva site med något lägre affinitet än hirudin. Medlet har visat antitrombotisk effekt i en rad kliniska studier (3) och är ett mycket aktuellt medel för nya studier.

**Phe-Pro-Arg (PPACK)**. Reversibel, därefter irreversibel, trombinhämmare med hög affinitet.

**Andra lågmolekylära trombinhämmare.** En rad medel har syntetiserats och visas ha effekt experimentellt och delvis även i kliniska tidiga försök. De är derivat av arginin eller av oligopeptider. De uppvisar dels reversibel, dels irreversibel trombinhämmning. Såvitt mig bekant saknas säkra hållpunkter för att någon av dessa är säkrare och mer effektiv än hirudin, hirolog eller argatroban (2). Oralt verkande medel är emellertid under utprövning.

### 2. Hämmare av faktor Xa

Aktiverad faktor X (F Xa) ombildar protrombin till trombin och är därför ett naturligt mål för koagulationshämmning. F Xa utövar effekten bundet i ett protrombinaskomplex som är mindre tillgängligt för hämning än fritt F Xa. Detta kan förklara varför F Xa-hämmare kan ge mindre effektiv koagulationshämmning än den som kan uppnås med de direkta trombinhämmarna (4).

**Direkta F Xa-hämmare. Antistatin** och flera naturligt förekommande gifter och syntetiserade molekyler inaktiverar F Xa. Dessa kan ha visat antitrombotisk effekt i djurmodeller. För närvarande pågår klinisk prövning i tidig fas med flera av dem (5).

**Indirekta F Xa-hämmare. Pentasackarid.** Den sekvens av heparin som binds till antitrombin blev syntetiserad redan 1983. Pentasackarid har en relativt lång verkningsstid och kan ges subkutant. Det har visat antitrombotisk effekt både experimentellt och kliniskt (6). Säkerhet och effektivitet i förhållande till hirudin och lågmolekylärt heparin är inte känd.

### 3. Hämmare av vävnadsfaktor VIIa

**TFPI; inaktiv faktor VIIa.** Vid fissurering av ateromatösa plack exponeras vävnadsfaktor som binder faktor VII. Hämmning av detta komplex innebär att aktiveringen av koagulationssekvensen förhindras. Detta kan uppnås experimentellt med två medel. Både "Tissue Factor Pathway Inhibitor" (TFPI) och inaktiv faktor VIIa, båda framställda med rekombinant teknik, har i experimentella försök visat starkt antitrombotisk effekt på skadad kärlvägg och subendotelial matrix. Det saknas publicerade data avseende klinisk effekt men kliniska studier har påbörjats.

### 4. Hepariner och heparinoider

**Hepariner.** Dessa accelererar antitrombins inaktivering av trombin och av faktor Xa. Effekten är därför beroende av en normal eller nästan normal halt av antitrombin i blodet.

**Vanligt heparin (ofraktionerat heparin)** har en genomsnittlig molekylvikt omkring 12 000 dalton. Medlet tillförs vanligen intravenöst men terapeutiska doser kan absorberas efter subkutan tillförsel. Effekten bör kontrolleras med blodprover (APTT eller faktor Xa-metod).

**Lågmolekylärt heparin (LMWH)** med medelmolekylvikt 4 000–6 000 dalton har en rad fördelar framför standard- eller ofraktionerat heparin och håller på att tränga ut detta. LMWH har längre duration, och påverkas mindre av heparinneutraliserande ämnen i blodet. Det har något mindre individuell variation i farmakokinetik och minskar inte blodets innehåll av antitrombin och TFPI. Även LMWH är immunogena och kan förorsaka HIT som kan kompliceras av mycket allvarliga tromboser. LMWH är väl ägnade för subkutan tillförsel i standardiserade doser. Undantaget är graviditet där ökad eliminering nödvändiggör monitorering med faktor Xa-metod, något som är aktuellt hos kvinnor med mekanisk hjärklaff. För närvarande har det inte visats någon säker skillnad avseende säkerhet och effekt mellan de olika lågmolekylära heparinerna. LMWH, som har prövats i studier, har visat god effekt också vid instabil angina, dvs vid hotande arteriell trombos. I kommande studier över alternativa koagulationshämmare bör dessa jämföras med LMWH.

#### Heparinoider

**Orgaran (Org 10172)** innehåller dermatansulfat, heparinsulfat och kondroitinsulfat. Kliniska försök har bekräftat god antitrombotisk effekt. Även om tillräckliga jämförande försök inte har utförts förefaller det som om den kliniska effekten är ungefär motsvarande den som LMWH har. Orgaran uppvisar emellertid mycket mer sällan immunologiska

korsreaktioner med heparin och har ofta använts med gott resultat vid HIT.

**Dermatansulfat** accelererar komplexbindning mellan trombin och heparin cofaktor 2. Medlet kan ges subkutan. Antitrombotisk effekt har visats i djurförsök och kliniskt som effektiv profylax mot venös trombos.

### 5. Antivitamin K – orala antikoagulantia

Trots behovet av relativt frekvent dosjustering av dessa medel används de av cirka 120 000 personer i Norge och Sverige. Effekt och säkerhet är väl karakteriserade. Warfarin används mest men phenidione och dikumarol är alternativ vid biverkningar av warfarin. Vid långtidsantikoagulation är det idag bara LMWH tillfört subkutan en gång dagligen som är ett alternativ. Waris 2-studien kommer att belysa den relativa effekten av warfarin och aspirin. Resultat kan väntas nästa år.

### 6. Defibrinogenerande agens

**Ancrod och batroxin** medför att fibrinogen ombildas långsamt till inkomplett fibrin som försvinner från cirkulationen. Antitrombotisk effekt har visats i flera mindre studier (7). Användningspotentialen är idag mycket begränsad.

### 7. Antitrombin och aktiverat protein C

Även om det föreligger kliniska studier som bekräftar antitrombotisk effekt genom att tillföra sådana medel och därigenom uppnå supernormala nivåer av antitrombin eller protein C är det lite som idag talar för att använda detta som ett standardsupplement till exempelvis LMWH. Det har emellertid nyligen syntetiserats ett heparin-antitrombinkomplex med frapperande antitrombotisk effekt i djurförsök. Effekten har varit väsentligt högre än då de två inhibitorerna ges separata och troligen är kliniska studier under igångsättande.

### Referenser

1. Rihal CS, Flather M, Hirsh J, Yusuf S. Advances in thrombotic drug therapy for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl. D):10-21.
2. Verstraete M, Zoldhelyi, Willerson JT. Chapter 9. Specific thrombin inhibitors. In: Verstraete M, Fuster M, Topol EJ, eds. *Cardiovascular thrombosis*. Second edition. Lipincott-Philadelphia New York: Raven 1998:141-72.
3. Theroux P. A randomised, double-blind study of two doses of Novastan (brand name of argatroban) versus placebo as adjunctive therapy to streptokinase

### Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

- in acute myocardial infarction. The Argatroban Myocardial Infarction (AMI) Study. *J Am Coll Card* 1997;29(Suppl A)viii.
4. Stürzebecher J, Stürzebecher U, Vieweg H, Wagner G, Hauptmann J, Markwardt F. Synthetic inhibitors of bovine factor Xa and thrombin. Comparison of their anticoagulant efficiency. *Thromb Res* 1989;54:245-52.
  5. Samama MM, Walenga JM, Kaiser B, Fareed J. Chapter 10. Specific Factor Xa inhibitors. In: *Cardiovascular Thrombosis*. Second Edition. *Ibid* (Ref No 2).
  6. Lormeau JC, Hearault JP. Comparative inhibition of extrinsic and intrinsic thrombin generation by standard heparin, a low molecular weight heparin, and a synthetic AT-III binding pentasaccharide. *Thromb Haemost* 1993;69:152-6.
  7. Ancrod Stroke Study Investigators. Ancrod for the treatment of acute ischemic brain infarction. *Stroke* 1994;25:1755-9.

## Fibrinolysaktivering och fibrinolyshämning

BJÖRN WIMAN

### Introduktion

Fibrinolysystemet tycks spela en viktig roll vid flera fysiologiska och även patofysiologiska processer. I blodbanan synes den viktigaste funktionen vara att balansera en eventuell aktivitet från koagulationssystemet och därigenom förhindra uppkomsten av eller lösa upp redan bildade tromboser. I den normala hemostasen är fibrinolysprocessen fördröjd genom att nybildade tromboser är rika på fibrinolyshämmare, både vad gäller antiplasmin och plasminogenaktivator-inhibitor-1 (PAI-1). Dessa hämmare skyddar den initialt bildade hemostatiska pluggen och förhindrar således en prematur upplösning av denna. När hämmarna är förbrukade lokalt i tromboserna sker emellertid en snabb nedbrytning av fibrinet genom aktivering av plasminogen. I blodbanan aktiveras företrädesvis det till fibrinytan bundna plasminogenet med hjälp av tPA ("tissue plasminogen activator"), vilken frisätts från blodkärlens endotelceller. Fibrinet spelar här en mycket viktig roll för regleringen av sin egen nedbrytning genom att fibrinolysaktivering sker i ett ternärt komplex på fibrinets yta. Det plasmin som är fibrinolytiskt verksamt hämmas dessutom mycket långsamt av antiplasmin, som finns i hög koncentration i plasma. Fritt plasmin, som har dissocierat från det degraderade fibrinet, hämmas däremot mycket snabbt av antiplasmin. Även detta har till effekt att fibrinolysystemets aktivitet är lokaliserad (1).

### Fibrinolysystemets komponenter och reglering

*Plasminogen* är ett proenzym till det proteolytiska och mycket aggressiva enzymet plasmin. Plasminogen syntetiseras i levern och har under normala omständigheter en halveringstid i cirkulationen på cirka tre

dygn. Koncentrationen i plasma är normalt något över 1  $\mu\text{mol/L}$  (100-150 mg/L).

Flera plasminogenaktivatorer finns beskrivna, t ex *tPA*, som är den viktigaste i blodbanan, och *urokinas*, vilken har större betydelse i exokrina organ, men även för olika viktiga cellulära funktioner, som t ex beträffande cellers förmåga att förflytta sig. Som nämndes ovan syntetiseras tPA i blodkärlens endotelceller och frisätts vid behov som ett resultat av flera olika stimuli, t ex med hjälp av adrenalin, bradykinin eller vasopressin. Fysiologiskt sker en kraftig frisättning av tPA vid maximalt fysiskt arbete eller vid ischemi. Det tPA som frisätts från kärnväggen har en halveringstid i cirkulationen på cirka fem minuter och tas normalt upp i levern på grund av förekomsten av specifika receptorer för plasminogenaktivatorerna på levercellens yta. Dessa receptorer (*LRP*, respektive *mannosreceptorn*) har en så hög kapacitet att halveringstiden för endogent tPA och för exogent tPA tillfört i stora doser, t ex vid trombolysbehandling, är densamma. Upptaget är dels beroende av en domän som återfinns i den N-terminala delen av tPA (EGF-domänen), dels av kolhydratstrukturer i molekylen (2). *LRP* är strukturellt besläktad med *LDL-receptorn*. *Mannoseceptorn* är ett protein med molekylvikten 175 000, som binder till kolhydratdelen i tPA.

Flera olika hämmare är inblandade i regleringen av fibrinolysystemet. *Antiplasmin*, som hämmar fritt plasmin mycket effektivt, tillhör den s k serpinfamiljen (liksom antitrombin och PAI-1). Koncentrationen i plasma är 1  $\mu\text{mol/L}$  (cirka 70 mg/L) och halveringstiden i cirkulationen ungefär tre dygn. *PAI-1* (plasminogenaktivator-inhibitor-1), den andra viktiga naturliga fibrinolyshämmaren i plasma, förekommer normalt i en mycket låg koncentration ( $\sim 0,3$  nmol/L). Halveringstiden i cirkulationen är ej känd hos homo, men den är sannolikt kort (15-20 minuter). PAI-1 kan syntetiseras i många celler i odling, t ex endotelceller, glatta muskelceller, leverceller och

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

fettceller, men ursprunget till PAI-1 i plasma är inte helt klarlagt.

### Klinisk signifikans

En förhöjd fibrinolytisk aktivitet förorsakar en blödningsbenägenhet. Till exempel vid en grav brist av antiplasmin ses likartade symtom som vid hemofili, dvs muskel- och ledblödningar. Fullständig avsaknad av PAI-1 leder däremot till en mildare form av blödningsbenägenhet, vilken ofta framträder i samband med provokationer av typen operativa ingrepp. Behandling med antifibrinolytiska substanser av typen tranexamsyra är mycket effektiv (3).

En nedsatt fibrinolytisk aktivitet, som t ex vid arvet för familjär plasminogenbrist, leder i stället till en ökad venös trombosrisk. Förhöjda plasmahalter av PAI-1 eller en nedsatt förmåga att frisätta tPA tycks snarare leda till en ökad risk för hjärtinfarkt (4-7). PAI-1-koncentrationen i plasma korrelerar till många andra fenomen av betydelse för insjuknande i hjärtinfarkt, som insulinresistens och hypertriglyceridemi. En nedsatt fibrinolytisk aktivitet beroende på förhöjda plasmahalter av PAI-1 tycks således utgöra en del i insulinresistenssyndromet, men den exakta kopplingen är ännu inte känd.

### Trombolys genom aktivering av fibrinolytiskt systemet

Idag är trombolysisk behandling av en hjärtinfarkt standard om patienten får diagnosen någorlunda snabbt efter insjuknandet. Flera olika plasminogenaktivatorer har använts för att åstadkomma en trombolys med en förhoppningsvis snabb rekanalisering och återställande av flödet i det drabbade kranskärllet. Streptokinas — en mycket effektiv plasminogenaktivator från  $\beta$ -hemolytiska streptokocker — var länge den dominerande substansen i samband med trombolysbehandling i Sverige. Streptokinas har ingen egen katalytisk aktivitet, men bildar snabbt ett stabilt komplex med plasminogen eller plasmin. Komplexet fungerar som en mycket potent plasminogenaktivator, vilken emellertid ej är selektiv beträffande fritt kontra fibrinbundet plasminogen. Den åstadkommer således en kraftig generaliserad aktivering av fibrinolytiskt systemet, vilket leder till uttalade sänkningar av såväl antiplasmin- som fibrinogenkoncentrationerna i plasma.

På senare år har rekombinant tPA vunnit terräng internationellt och så även i Sverige. Denna aktivator har fördelarna att dels vara artemogen, dels företrädesvis aktivera fibrinbundet plasminogen, vilket borde ge en riktad effekt. I praktiken måste man dock ge så höga doser att man även med tPA ser en generaliserad effekt. Ett problem med tPA är den korta halveringstiden i cirkulationen, vilket medför att substans-

sen måste administreras som en kort infusion. Landvinningar inom molekylärbiologin och en ökad förståelse för hur tPA aktivt tas upp i levern har gett möjligheter att tillverka varianter av tPA, som har en klart längre halveringstid i cirkulationen (8). En av dessa, där den  $\text{NH}_2$ -terminala delen innehållande bland annat EGF-domänen har deleterats och några kolhydratbindande aminosyror modifierats, används idag kliniskt med minst lika goda resultat som med rtPA.

Flera andra tPA-varianter har tagits fram, liksom chimarer mellan tPA och prourokinas eller mellan plasminogenaktivatorer och fibrinspecifika monoklonala antikroppar, för att försöka skapa trombolysiska substanser med en ännu bättre och mer riktad effekt. Huruvida de även fungerar som effektivare trombolysiska medel i praktiken kan inte avgöras förrän efter omfattande kliniska prövningar. Intressanta försök pågår för närvarande med stafylokinas, ett lågmolekylärt protein från *S. aureus*, som är en mycket effektiv plasminogenaktivator med en klar fibrinspecificitet (9). För att minska antigeniciteten har ett intensivt arbete genomförts för att med molekylärbiologisk teknik modifiera de antigena determinanterna. Hittills har man lyckats minska antigeniciteten påtagligt med i stort sett oförändrad aktivitet.

Mycket arbete läggs således fortfarande ned på att tillverka teoretiskt bättre och effektivare plasminogenaktivatorer, som är användbara vid trombolysbehandling av patienter med olika trombos- eller trombosrelaterade sjukdomar. Det är emellertid inte förrän efter genomförande av omfattande kliniska prövningar man vet om ansträngningarna har lyckats.

### Referenser

1. Wiman B, Hamsten A. The fibrinolytic enzyme system and its role in the etiology of thromboembolic disease. *Sem Thrombos Hemostas* 1990;16:207-16.
2. Noorman F, Rijken DC. Regulation of tissue-type plasminogen activator concentrations by clearance via the mannose receptor and other receptors. *Fibrinolysis & Proteolysis* 1997;11:173-86.
3. Lee MH, Vosburgh E, Anderson K, McDonagh J. Deficiency of plasma plasminogen activator inhibitor 1 results in hyperfibrinolytic bleeding. *Blood* 1993;81:2357-62.
4. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlén G, Szamosi A, Landou C, Blombäck M, Wiman B. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;2:3-9.
5. Cortellaro M, Cofrancesco E, Boscheti C, Mussoni L, Donati MB, Cardillo M et al. For the PLAT Group. Increased fibrin turnover and high PAI-1 activity as

predictors of ischemic events in arteriosclerotic patients — a case-control study. *Arteriosclerosis Thromb* 1993;13:1412-7.

- Held C, Hjelmdahl P, Rehnqvist N, Wallén H, Björkander I, Eriksson S, Forslund L, Wiman B. Fibrinolytic variables and cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris treated with verapamil or metoprolol. *Circulation* 1997;95:2380-6.
- Wiman B. Predictive value of fibrinolytic factors in coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(suppl 230):23-31.
- Bachmann F. Fibrinolytic agents. *Fibrinolysis* 1995;9(suppl 1):9-15.
- Lijnen R, Collen D. Staphylokinase, a fibrin-specific bacterial plasminogen activator. *Fibrinolysis* 1996;10:119-26.

## Fibrinolytiska läkemedel och fibrinolysbehandling vid akut hjärtinfarkt

MARIANNE HARTFORD

Fibrinolytiska läkemedel har under det senaste decenniet blivit hörnstenen vid behandling av akut hjärtinfarkt (1). Betydande behandlingsvinster, som visat sig förbli bestående på lång sikt, kan uppnås (2-7). Ytterligare vinster ter sig dock möjliga och ett kontinuerligt utvecklingsarbete pågår för att förbättra tillgängliga behandlingsstrategier, bland annat genom framtagning av nya fibrinolytiska substanser.

### Det öppetstående kärlets betydelse

#### Tidig reperfusion

Under de år som gått sedan fibrinolytisk behandling introducerades har betydelsen av att så snabbt och effektivt som möjligt återställa flödet i det infarktrelaterade kärlet successivt kommit att framstå som allt centralare. Ett starkt samband mellan flöde vid 90 minuter och såväl vänsterkammarfunktion som överlevnad, oberoende av fibrinolytisk substans, har kunnat visas (8-10). Enligt långtidsuppföljning ökar skillnaderna i mortalitet och vänsterkammarfunktion i förhållande till flöde ytterligare med tiden (9, 11).

Angiografi i anslutning till fibrinolytisk behandling ger enbart en ögonblicksbild av ett mycket dynamiskt förlopp. Dessutom kan perfekt flöde föreligga i epikardiella kärl utan att flödet är optimalt på mikrocirkulatorisk nivå — fenomenet "no reflow" eller "the illusion of reperfusion" (12-14). Trots dessa brister är sambandet mellan sk TIMI 3-flöde vid 90 minuter och behandlingsvinst starkt och tills vidare är angiografisk värdering av koronarflöde efter reperfusionbehandling den centrala metoden vid framtagning av nya behandlingsstrategier. Sannolikt bör också den snabbhet med vilken fibrinolys initieras, dvs flöde redan efter 30 minuter, beaktas vid värdering av nya läkemedel och regimer.

#### Faktaruta 1. Problem med tillgängliga fibrinolytiska läkemedel

- Krånglig administrering med behov av kontinuerlig infusion och samtidig i.v. heparinbehandling
- För lång tid till optimal reperfusion (ofta 90 minuter)
- Optimal reperfusion (TIMI 3-flöde) vid 90 minuter endast hos cirka 50% av patienterna
- Protrombotisk effekt med tidig reocklusion i cirka 5-10% och sen reocklusion i cirka 25-30%
- Fullgod vävnadsperfusion endast i cirka 25% ("no reflow phenomenon")

#### Reocklusion

En primärt framgångsrik reperusionsbehandling följs dessvärre inte sällan av reocklusion, vilket innebär en klart försämrad prognos (15-18). Högst varierande frekvenssiffror rapporteras bland annat på grund av brist på standardiserad metod — cirka 5-10% under sjukhusfasen och 25-30% under det första året (19). Frekvensen varierar med fibrinolytisk substans och är också beroende av vilken tilläggsbehandling som givits. Allmänt gäller att de icke-fibrin-specifika substanserna ger reocklusion i något lägre frekvens än de övriga.

#### Tillgängliga fibrinolytiska läkemedel

De fibrinolytiska substanser som för närvarande är registrerade för behandling av patienter med akut hjärtinfarkt är streptokinas, alteplas (rt-PA), acetylerat streptokinasplasminkomplex (APSAC), reteplas (r-PA) och urokinas (Tabell I, omstående sida) (20, 21). APSAC finns inte på den svenska marknaden och urokinas används ej på indikationen akut infarkt.

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

Tabell 1. Egenskaper hos olika fibrinolytiska substanser

Substans	SK	UK	APSAC	rt-PA	scu-PA	r-PA	TNK-t-PA	n-PA	SAK
Standarddos	1,5 milj E	2 milj E	30 U	100 mg	80 mg	10 U x 2	40 mg	120 KU/kg	?
Tid för administrering (min)	60	60	5	90	60	DB, 30 min	SB	SB	
Plasminogenaktivitet	Indirekt	Direkt	Indirekt	Direkt	Direkt	Direkt	Direkt	Direkt	Indirekt
Fibrinspecificitet	-	-	-	+	-	(+)	+	(+)	++
Antigenicitet	+++	-	+++	-	-	-	-	-	++
Halveringstid (min)	15-25	10-20	50-90	4-8	7-9	13-16	15-19	30-40	6-7
Hypotensiv effekt	++	-	-	-	-	-	-	-	-
Tilläggsbehandling	ASA	ASA + heparin	ASA	ASA + heparin	ASA + heparin	ASA + heparin	ASA + heparin	ASA + heparin	?
Intracerebral blödning	+	+?	++	++	++(+)?	++	++	++(+)?	?
Effektivitet (TIMI 3-flöde 90 min)	+	+(+)	++	++	++	++(+)	++(+)	++(+)	?
Reoklusion	(+)	(+)	(+)	+	?	+(+)?	+?	+(+)?	?

SK = streptokinas, UK = urokinas, APSAC = acetylerat streptokinasplasminkomplex, rt-PA = alteplas, scu-PA = saruplas, r-PA = reteplas, n-PA = lanoteplas, SAK = stafylokinas, DM = dubbelbolus, SB = enkelbolus.

### Faktaruta 2. Önskvärda egenskaper hos ett fibrinolytiskt läkemedel

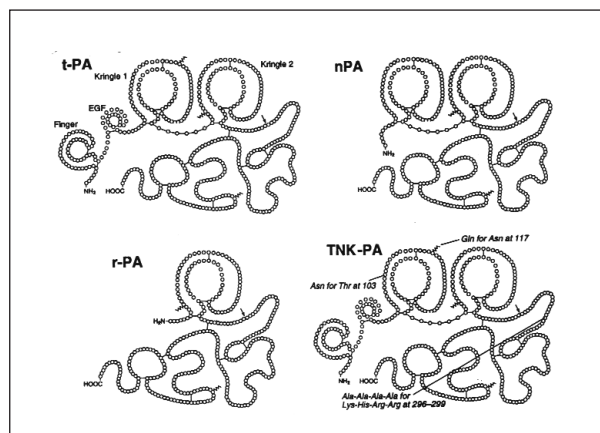
- Att snabbt kunna åstadkomma reperfusion (15-30 minuter)
- Att åstadkomma reperfusion i närmare 100% av fallen
- Att kunna administreras som en snabb injektion
- Att ge låg frekvens av blödningskomplikationer, framför allt intracerebralt
- Att ha specifik effekt på den intrakoronara tromben
- Att kunna penetrera och lösa även trombocytiska tromber
- Att kunna bidra till att reoklusion förhindras både i det akuta skedet och på längre sikt
- Att inte ha någon negativ hemodynamisk effekt
- Att sakna immunogenicitet
- Att inte interagera med annan behandling
- Att betinga ett acceptabelt pris

### Streptokinas

Streptokinas var den första fibrinolytiska substans som kom att användas vid behandling av akut hjärtinfarkt och är det billigaste och förmodligen fortfarande mest använda av tillgängliga medel. Eftersom streptokinas är ett kroppsfrämmande protein är substansen allergen. Streptokinas är en indirekt aktuator av plasminogen utan specifik affinitet för fibrin, som därför aktiverar både fibrinbundet och cirkulerande plasminogen. Allt sedan i.v.-behandling började användas har standarddosen varit 1,5 miljoner enheter infunderat under 60 minuter. I mindre material har såväl ett accelererat förfarande som högre doser testats (22, 23). Det ter sig dock osannolikt att några betydande vinster utan oacceptabla bieffekter skall kunna uppnås jämfört med aktuell terapi. Effekten av streptokinas förefaller inte att förstärkas av samtidig tillförsel av heparin men väl av ASA (3, 24). Med streptokinas rapporteras TIMI 3-flöde efter 90 minuter hos litet drygt 30% av de behandlade patienterna (8, 17). Rapporterad mortalitet med streptokinas i de stora mortalitetsstudierna, som

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

genomförts redan i mitten på 80-talet, varierar mellan 7,3% och 10,7% (2, 3, 25-27).



Figur 1. Den molekylära strukturen hos rt-PA, r-PA, TNK-t-PA och n-PA.

### rt-PA (alteplas)

rt-PA, (human vävnadsplasminogenaktivator) är ett glukoprotein framställt med rekombinant teknik (Figur 1). rt-PA binds selektivt till fibrin och dess affinitet till plasminogen ökar markant i närvaro av fibrin. Viss aktivering av cirkulerande plasminogen sker dock vid användande av kliniska doser. I begynnelsen infunderades 100 mg rt-PA under tre timmar. En viktjusterad accelererad 90-minutersregim, med 15 mg som bolus, 0,75 mg/kg (max 50 mg) under 30 minuter och 0,50 mg/kg (max 35 mg) under 60 minuter har senare visat sig vara mer effektiv (27, 28). En mera praktisk regim med 50 mg givet som dubbelbolus med 30 minuters mellanrum har jämförts med den accelererade men inte befunnits vara ett bättre alternativ (29). Att förkorta infusionstiden till 60 minuter har prövats i mindre material med till synes mycket god effekt på TIMI-flöde (30). Jämförelse med standardbehandling i större material krävs dock för närmare värdering. Med rt-PA i accelererad form uppnås TIMI 3-flöde hos drygt 50% av behandlade patienter (8, 17). Liksom med streptokinas finns erfarenhet från tiotusentals patienter i välkontrollerade studier. Registrerad mortalitet ligger här mellan 6,3% och 10,3%, där de lägsta siffrorna erhållits med rt-PA i accelererad form och tillsammans med heparin (25-27, 29, 31). I tre randomiserade studier, som sammanlagt inkluderat drygt 100 000 patienter, har jämförelse mellan streptokinas och rt-PA gjorts. Medan man i GISSI 2 och ISIS 3 inte kunde demonstrera någon skillnad i mortalitet sågs i GUSTO 1 en 14%-ig mortalitetsreduktion med rt-PA i jämförelse med streptokinas (25-27). På samma sätt som nyttan av fibrinolytisk behandling är störst bland högriskindivider var fördelarna med

rt-PA framför streptokinas störst bland patienter med högst mortalitetsrisk (32).

När rt-PA togs fram fanns från början förhoppningen att denna mer fibrinspecifika substans skulle leda till lägre frekvens av intracerebrala blödningskomplikationer. Upprepade stora och små jämförande studier har emellertid visat att frekvensen är något lägre med streptokinas istället för tvärtom (5, 25, 26).

### Nya fibrinolytiska substanser

Den forskning som bedrivits sedan fibrinolytisk terapi introducerades har bland annat gått ut på att identifiera problem med, och brister hos, tillgänglig terapi med den yttersta målsättningen att ta fram nya och mer effektiva behandlingsstrategier. Eftersom den nativa rt-PA-molekylen består av flera ur morfologisk synpunkt identifierbara strukturer med väldefinierad funktion har en väg att gå vad gäller utvecklingsarbete varit att modifiera den nativa molekylen på olika sätt (Figur 1).

### r-PA (reteplas)

r-PA, den första av tredje generationens fibrinolytiska substanser som nu finns tillgänglig på den svenska marknaden, är en oglykosylerad "deletion mutant" av nativa rt-PA, som fått behålla två domäner men blivit av med tre andra (Figur 1). I jämförelse med rt-PA har gjorda förändringar i molekylen resulterat i bibehållen fibrinspecificitet, men med svagare bindning till fibrin, samt en längre plasmahalveringstid. I angiografiska studier föreföll den nya substansen att ha en snabbare och bättre effekt med TIMI flöde-3 i drygt 60% (33, 34). Förhoppningarna om att dessa angiografiska fördelar skulle kunna översättas i mortalitetsvinst har emellertid inte helt kunnat infrias. Vid jämförelse med streptokinas bland totalt cirka 6 000 patienter noterades för r-PA en mortalitet på 8,90% och för streptokinas 9,43% (35). Bland 15 000 patienter randomiserade 2:1 till r-PA eller rt-PA var mortaliteten 7,47% respektive 7,24% (31). Den fördel r-PA har jämfört med de äldre fibrinolytiska substanserna är att administreringen är enklare eftersom den kan ske genom injektion av två bolusdoser med 30 minuters mellanrum.

### TNK-t-PA

Ett annorlunda sätt att modifiera rt-PA-molekylen innebär utbyte av ett antal aminosyror (Figur 1). Detta har bland annat resulterat i en större molekylen med förlängd halveringstid till drygt 20 minuter. Denna nya substans har för övrigt en något ökad fibrinspecificitet jämfört med rt-PA och är också mer resistent mot PAI-1 än rt-PA. I dossökande angiografiska studier har hållpunkter för en något

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

snabbare och mer effektiv reperfusion än med rt-PA erhållits (36). En större studie, designad för att värdera frekvensen av intracerebrala blödningskomplikationer har inte visat högre frekvens än med andra fibrinolytiska substanser (37). I en stor dubbelblind placebokontrollerad studie, ASSENT II, har TNK-t-PA i viktjusterad enkelbolus nyligen jämförts med rt-PA bland 16 500 patienter och visat sig ha likvärdig effekt.

### Lanoteplas

Liksom r-PA är lanoteplas (n-PA) en "deletion mutant", som saknar vissa av rt-PA-molekylens domäner och i vilken en aminosyra har blivit utbytt i position 117 (Figur 1). Även denna substans har längre halveringstid än rt-PA. Dess affinitet för fibrin är något lägre. En dossökande angiografisk studie, InTIME I, har visat en något snabbare uppnådd reperfusion och något högre grad av TIMI flöde-3 efter 90 minuter än med rt-PA (38). Jämförelse med rt-PA i en stor mortalitetsstudie, InTIME II, har visat att vad gäller klinisk nytta tycks lanoteplas på samma sätt som TNK-t-PA inte skilja sig från rt-PA.

## "Nygamla" fibrinolytiska substanser

### Saruplas

Denna molekyl, också benämnd prourokinas, är ett naturligt förekommande glukoprotein som snabbt förvandlas till urokinas av plasmin men som också tycks ha en inneboende förmåga att aktivera plasminogen. Vid angiografisk jämförelse med streptokinas har saruplas visats kunna åstadkomma snabbare reperfusion och ge lägre nedbrytning av fibrinogen (39). I liknande jämförelse med rt-PA har likvärdiga effekter av substanserna kunnat demonstreras (40). En mortalitetsstudie med drygt 3 000 patienter har visat något lägre mortalitet med saruplas än med streptokinas – 5,7% och 6,7% (41). Substansen har hittills givits i i.v.-infusion under en timme. En ansökan om registrering har nyligen avslagits på grund av vad som uppfattats som en hög frekvens blödningskomplikationer i förhållande till effektivitet.

### Stafylokinas

Denna substans produceras av vissa stammar av Staphylococcus aureus och är ett protein som består av 136 aminosyror. Dess fibrinenspecificitet är högre än hos någon annan hittills framtagen fibrinolytisk substans. Problemet är att dess egenskap av bakterieprotein gör att den är immunogen och alltså inte kan administreras vid mer än ett tillfälle. Ett intensivt arbete pågår för att genom förändringar i molekylen göra immunogeniteten lägre (42). Några mindre

angiografiska studier har genomförts med effekter som varit väl jämförbara med vad som uppnås med dagens fibrinolytiska substanser (43). Stora jämförande mortalitetsstudier för att bestämma säkerhet och effektivitet är under planering.

### Substanser i utvecklingsfas

Arbete läggs för närvarande bland annat ner på att producera chimera plasminogenaktivatorer, där olika domäner byts ut mellan rt-PA, prourokinas och plasmin. En annan modell är att tillverka komplex mellan plasminogenaktivatorer och fibrinspecifika antikroppar (44). Så kallad bat-PA – en icke-human plasminogenaktivator – har i djurförsök visat lovande egenskaper (45).

## Fibrinolytisk behandling idag – aktuella problem

### Underbehandling

Enligt både internationella och svenska rapporter är det fortfarande många patienter med klar indikation för fibrinolytisk behandling som ej får den (1, 46, 47). Underbehandling förefaller att i första hand drabba högriskpatienter, där behandlingens vinst är som störst (46). Exempel på dylika patientgrupper är äldre, patienter med svikt, tidigare revaskularisering, tidigare kardiovaskulär sjukdom och enligt vissa rapporter också kvinnor.

### Tid till behandling

Aktuell information ger starkt stöd för att tidsförloppet är kurvelinjärt med betydligt kraftigare behandlingens vinster den allra första timmen än senare i förloppet (48). Trots detta är riktigt tidig behandlingsstart snarare undantag än regel. Större vinster kan förmodligen göras genom en allmän förkortning av fördröjningstiderna än genom införande av nya fibrinolytiska substanser. Det har i upprepade studier visats att prehospitäl behandling kan ges utan komplikationer. Vinsten är beroende av vilken fördröjningstiden kan förväntas bli utan prehospitäl behandling. Fibrinolys skall påbörjas utanför sjukhus om kombinerad transporttid och fördröjning inne på sjukhus förväntas överstiga 60 minuter eller om restiden är 30 minuter eller mer (49).

### Icke-diagnostiskt EKG

Bland patienter med grenblock förekommer betydande underbehandling. Okklusion av circumflexa-arterien kan vara svår att identifiera med hjälp av EKG, eftersom kravet på ST-höjning sällan uppfylls. Finns ST-sänkning anterior, som ger misstanke om posterior infarkt, bör behandling ges även om den generella rekommendationen är att ST-sänkning ej motiverar fibrinolytisk terapi. Huruvida man med

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

hjälp av biokemiska markörer i dessa svårvärderade fall kan fastställa vilka patienter som kan ha glädje av fibrinolytisk behandling är tills vidare oklart.

### Utebliven reperfusion

Med aktuella behandlingsregimer uppnås reperfusion i cirka hälften av fallen. Utebliven reperfusion kan inte alltid diagnostiseras noninvasivt och när stark misstanke härom föreligger råder osäkerhet om adekvat behandlingsstrategi. Kunskap saknas om vinster och risker både vad gäller förnyad dos av fibrinolytisk substans och "rescue"-PTCA.

### Tilläggsbehandling

ASA tillsammans med icke fibrinspecifika substanser, även heparin, är idag etablerad tilläggsbehandling. Mycket talar dock för att mer effektiv trombocytinhibition och/eller annan antikoagulationsbehandling kan vara rätt väg att gå när det gäller att ytterligare förbättra läkemedelsbehandlingen vid akut hjärtinfarkt. Så pågår till exempel studier där reducerad dos av fibrinolytiskt läkemedel kombineras med fibrinogenreceptorantagonist. Det ter sig osannolikt att den perfekta fibrinolytiska substansen som ensamt klarar att snabbt åstadkomma en fullgod reperfusion och sedan förhindra reocklusion skall bli tillgänglig inom en överskådlig framtid.

### Referenser

För fullständig referenslista hänvisas till Läkemedelsverkets hemsida [www.mpa.se](http://www.mpa.se)

1. White H, Van de Werf F. Thrombolysis in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1632-46.
5. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
7. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspec-

ted acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998;316:1337-43.

8. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activators, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
11. Ross AM, Coyne KS, Moreyra E, Reiner JS, Greenhouse SW et al. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. GUSTO-I Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation* 1998;97:1549-56.
12. Lincoff A, Topol E. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993;87:1792-1805.
17. Barbagelata NA, Granger CB, Oqueli E, Suarez LD, Borruel M et al. TIMI grade 3 flow and reocclusion after intravenous thrombolytic therapy: a pooled analysis. *Am Heart J* 1997;133:273-82.
20. Collen D, Lijnen H. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991;78:3114-24.
27. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
31. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
46. Barron H, Bowlby L, Breen T, Rogers W, Canto J et al. Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States. Data from the national registry of myocardial infarction 2. *Circulation* 1998;97:1150-6.

## Tromboshämning efter genomgången hjärtinfarkt

PÅL SMITH

Antitrombotisk behandling för att förhindra recidiv efter akut hjärtinfarkt undersöktes i kliniska studier redan på 1950-talet, först med vitamin K-antagonister (AK), senare med trombocythämmare, i första hand acetylsalicylsyra (ASA). Resultaten var länge kontroversiella. En rad av studierna hade dålig design och trombens plats som central patogenetisk faktor var länge omdiskuterad. Först vid slutet av 1980-talet blev antitrombotika tagna i allmänt bruk som sekundärprofylax, först och främst som ett resultat av ISIS-2-studien (1). Denna studie dokumenterar effekten av korttidsbehandling av ASA givet som enda läkemedel och som tillägg till fibrinolytisk behandling. Antikoagulationsstudien 60 Plus 1980 hade väckt intresset för sekundärprofylax med antitrombotika men blev inte tongivande (2). Under den första delen av 1990-talet kom två antikoagulantastudier som entydigt dokumenterade sekundärprofylaktisk långtidseffekt av denna behandlingsprincip (3, 4). Metaanalyser har senare visat resultat som är konsistenta med fynden i den största enskilda studien (5, 6). Trombolytisk behandling har i sig en proantikoagulant effekt och snabbt insättande antitrombotisk effekt är önskvärd för att

förhindra bildande av ny tromb. Erfarenheten är emellertid att bara 30-40% av patienterna med hjärtinfarkt får trombolytisk behandling (7). Effekten av antitrombotisk behandling i samband med trombolytisk behandling är i stort sett bara dokumenterad i korttidsinterventioner (1, 8). Då effekt på kort sikt kan förloras över tid bör man också värdera studier från den pretrombolytiska eran när man diskuterar sekundärprofylax efter genomgången hjärtinfarkt.

### Trombocythämmande läkemedel Långtidsstudier med ASA

Det har publicerats sju randomiserade studier inkluderande från 620 till 4 524 patienter i vilka man har undersökt den sekundärprofylaktiska långtidseffekten av ASA efter hjärtinfarkt (9-16) (Tabell I). Alla, bortsett från CAPRIE-studien, är från den pretrombolytiska tiden. Tiden mellan indexinfarkt och behandlingens start varierade mellan en vecka och fem år. Den tidigaste studien använde en ASA-dos på 300 mg, medan sena studier huvudsakligen använde högre doser. I CAPRIE-studien blev 6 300 patienter med genomgången infarkt randomiserade till antingen ASA 325 mg eller klopidogrel 75 mg. I klopidogrelgruppen nåddes endpoint hos 5% och i ASA-gruppen 4,8% (ns).

Tabell I. Studier med tromboshämmare. K och T betyder kontroll och aktiv terapi. Effektmått anges med absoluta tal.

Studie	Obs tid (mnd)	Antal pat		Mortalitet (%)		Icke-fatal hjärtinfarkt (%)		Icke-fatal stroke (%)		Undvikna händelser <sup>1</sup>
		K	T	K	T	K	T	K	T	
<i>Sulfipyrazon</i>										
ART (1980)	16	783	775	6,3	4,1	3,5	1,3	-	-	4,3
ARIS (1982)	19	362	365	5,5	5,2	7,7	3,2	1,6	0,2	6,2
<i>Klopidogrel</i>										
CAPRIE	23	9 586	9 599	6,1	5,8	3,1	2,6	5,5	5,0	1,3
<i>ASA/Dipyridamol</i>										
ELWOOD (1974)	12	624	615	9,7	7,6	-	-	-	-	2,1
CDPA (1976)	22	771	758	8,3	5,8	4,1	3,6	1,0	1,1	2,9
ELWOOD (1979)	12	850	832	14,8	12,3	7,4	3,7	-	-	6,2 <sup>2</sup>
GAMIS (1980)	24	309	317	10,3	8,5	5,1	3,4	-	-	3,5 <sup>2</sup>
AMIS (1980)	36	2 257	2 267	9,7	10,7	9,4	7,7	2,0	1,1	1,6
PARIS I (1980)	41	406	1620 <sup>3</sup>	12,8	10,6	9,9	7,4	2,0	1,1	5,6
PARIS II (1986)	23	1 565	1 563	7,2	7,1	4,5	2,1	2,1	1,3	3,3
ISIS-2 <sup>4</sup>	15	8 587	8 600	11,8	9,4	2,0	1,0	0,6	0,3	3,7
RISC <sup>5</sup>	3	397	399	2,5	1,5	14,6	5,0	-	10,6	

<sup>1</sup>Antal fall av total död, icke-fatal reinfarkt och icke-fatal stroke förhindrade per 100 patienter behandlade under 3-42 månader.

<sup>2</sup>On treatment-analysis. <sup>3</sup>Kombinerade aktiva behandlingsarmar. <sup>4</sup>Hälften av patienterna fick streptokinas. <sup>5</sup>Hälften av patienterna fick heparin.

*Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

**Korttidsstudier med ASA**

ISIS-2-studien inkluderade 17 187 patienter med misstänkt hjärtinfarkt som fick intravenöst streptokinase eller placebo och ASA 162,5 mg dagligen eller placebo (1). ASA eller placebo gavs i fem veckor. Uppföljningstiden var i median 15 månader. Dödligheten var 11,8% i placebogrupperna mot 9,4% i ASA-gruppen, vilket var statistiskt signifikant. Dessutom minskade ASA risken för reinfarkt (2% i kontrollgruppen mot 1% i ASA-gruppen) och risken för icke-fatal stroke reducerades från 0,6 till 0,3%.

RISC-studien (17) inkluderade patienter med instabil angina pectoris och icke-Q-vågsinfarkt och var en jämförande studie mellan intermittenta bolusinjektioner av heparin (5 000 enheter fyra gånger dagligen) eller motsvarande placebo de första fem dagarna och ASA 75 mg per dygn eller motsvarande placebo ett år. ASA minskade risken för död och ny hjärtinfarkt; efter tre månader var riskminskningen uttryckt som risk ratio 0,36 (95% konfidensintervall 0,23,-0,57). Minskningen sågs både avseende instabil angina och hjärtinfarkt.

**Metaanalyser av studier med trombocythämmare**

Antiplatelet Trialists' Collaboration Groups metaanalys (5) visar att ASA är bättre än placebo

under två år med minskning av kardiovaskulär dödlighet (ASA 13% och kontroll 17%). Vidare fann man en minskning av icke-fatal reinfarkt (34%) och minskning av risken för icke-fatal stroke med 25% hos patienter behandlade med ASA.

**Antikoagulantia**

**Heparin**

Ofraktionerat heparin givet subkutant efter hjärtinfarkt har undersökts i en italiensk studie (Tabell II) (18). Frekvensen icke-fatal reinfarkt var signifikant lägre i heparingruppen än i kontrollgruppen (1,3% mot 3,5%), medan en numerisk reduktion i mortalitet inte uppnådde statistisk signifikans. I FRISC-studien blev patienter med instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt randomiserade till behandling med ett lågmolekylärt heparin (dalteparin) eller placebo i tillägg till ASA (19). Behandlingen varade fem till sex veckor och observationstiden var fem månader. På dag sex var förekomsten av det sammansatta effektmåttet död och recidivinfarkt lägre i dalteparingruppen än i placebogrupperna (1,8% vs 4,8%); efter sex veckor förelåg emellertid inte längre någon skillnad.

Tabell II. Effekttutfall i de olika studierna med antikoagulantia. K och T är kontroll och aktiv behandling.

Studie	Obs tid	Antal patienter		Mortalitet (%)		Icke-fatal hjärtinfarkt %		Icke-fatal stroke (%)		Undvikna händelser <sup>1</sup>
		K	T	K	T	K	T	K	T	
<i>Heparin</i>										
IHS (1987)	23	365	363	6,3	4,1	3,5	1,3 <sup>2</sup>	-	-	4,3
<i>AK</i>										
BMRC (1964)	>24	188	195	11,1	7,6	36,7	13,3	-	-	26,9
VAT (1969)	24-60	350	385	32,6	31,2	20,8	15,5	-	-	6,7
60+ (1980)	24	439	439	15,7	11,6	8,4	4,1	3,4	1,3	10,5
WARIS (1990)	37	607	607	20,2	15,4	12,3	6,2	7,2	3,2	14,9
ASPECT (1994)	37	1 704	1 700	11,1	10,0	11,8	5,3	3,2	1,6	9,2

<sup>1</sup>Antal fall av total död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke förhindrade per 100 patienter behandlade under sex månader till fem år

<sup>2</sup>"On treatment"-data

*Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin***Orala antikoagulantia (vitamin K-antagonister)**

Veterans Administration Trial inkluderade patienter inom tre veckor efter infarkten. Det var färre dödsfall och reinfarkter i AK-gruppen än i placebogruppen efter tre års observationstid, men efter fem år var mycket av skillnaden borta (21). Sixty Plus-studien skiljde sig designmässigt från alla de andra (2). Patienter som var 60 år eller äldre och som redan hade behandlats med antikoagulantia under flera år (median sex år) efter en hjärtinfarkt randomiserades till att antingen fortsätta med antikoagulantia eller placebo. Under två år var det färre dödsfall i antikoagulantigruppen jämfört med i placebogruppen; skillnaden var bara signifikant på gränsvivån. Avseende reinfarkt var skillnaden statistiskt signifikant. Risken för stroke minskade starkt, tolv fall i AK-gruppen och 20 i kontrollgruppen.

I WARIS- och ASPECT-studierna var total dödlighet primärt effektmått och reinfarkt och stroke sekundära effektmått (3, 4). I bägge studierna skedde inklusion upp till sex veckor efter utskrivning från sjukhus och målet avseende intensitet på antikoagulantibehandling var INR 2,8-4,8. Uppföljning skedde i genomsnitt i 37 månader i bägge studierna (Tabell III).

**Metaanalys av antikoagulationsstudierna**

Yusufs grupp genomförde 1994 en metaanalys på de 16 randomiserade postinfarktstudierna som publicerades efter 1960. Antikoagulantibehandling minskar risken för död, reinfarkt och stroke signifikant (6). Odds ratio för mortalitet var 0,8 (95% konfidensintervall 0,72,-0,89) och för reinfarkt 0,55 (95% Konfidensintervall 0,49-0,67).

**ASA vs AK**

I fyra studier har effekten av ASA och orala antikoagulantia jämförts (Tabell IV). I GAMIS-studien randomiserades patienterna till behandling med oral antikoagulation, ASA eller placebo (22). Man fann ingen skillnad mellan grupperna. I EPSIM-studien fick patienterna antingen ASA 500 mg dagligen eller AK-behandling (23). Intensiteten på antikoagulationen var suboptimal utifrån dagens rekommendationer (24). Det var färre dödsfall och färre fall av icke-fatal reinfarkt i antikoagulantigruppen än i ASA-gruppen men ingen av skillnaderna var statistiskt signifikant. I CARS-studien jämfördes effekten av 1 och 3 mg warfarin som fast dos + 80 mg ASA jämfört med 160 mg ASA enbart. Man fann ingen tilläggs effekt av warfarin (26). AFTER är den senaste studien som publicerats (27). Den jämförde effekten av ASA mot AK-behandling hos patienter som hade genomgått

trombolytisk behandling. Effektmått var hjärtdöd eller infarkt efter en och tre månader. Det var ingen skillnad mellan grupperna avseende dessa effektmått men intensiteten på AK-behandlingen var längre än i WARIS- och ASPECT-studierna och och inte heller på den nivå som idag rekommenderas vid koronarprofylax (24).

**Biverkningar**

Dipyridamol associeras med ökad frekvens huvudvärk. Frekvensen gastrointestinala symtom fördubblades nästan i de studier där man använde ASA-doser på 1 000 mg och mer. Blödning uppträdde i gastrointestinaltrakten och yttrade sig som hematemes, färskt blod i avföringen och melena (Tabell II). Det sågs få och mindre allvarliga biverkningar i RISC-studien, huvudsakligen gastrointestinala besvär och utslag. Blödningsrisken vid antikoagulantibehandling är relaterad till intensiteten på behandlingen. Tabell IV visar data avseende allvarlig blödning i antikoagulantistudierna. Blödningsriskerna är mindre i de senare studierna än i de första som ett uttryck för bättre kontroll av antikoagulationsnivån.

**Konklusion**

Det har idag dokumenterats sekundärprofylaktisk effekt både av ASA- och AK-behandling efter genomgången hjärtinfarkt. De flesta studierna har genomförts under den pretrombolytiska eran men är i alla fall kliniskt relevanta eftersom bara hälften av patienterna i praxis får trombolytisk behandling. I ASPECT-studien hade dessutom 25% av patienterna fått trombolytisk behandling (4). I AFTER-studien hade alla fått det (8). The Antiplatelet Trialists översikt visade 13% minskning i vaskulär död, 31% reduktion av reinfarkt och 42% reduktion av icke-fatal stroke (5). Sammantagning av data gällande AK-behandling visar 20% minskning av total död och 45% reduktion vid icke-fatal reinfarkt. Effekten på stroke togs inte med i metaanalysen avseende antikoagulantibehandling men i 60 plus var minskningen 70% med antikoagulantibehandling, i WARIS 55% och i ASPECT 50%. Skillnaden i effekt mellan AK-studierna och ASA-studierna är således betydande.

För ögonblicket pågår tre studier i vilka undersöks effekten av olika kombinationer av ASA och warfarin (CHAMP, WARIS II och ASPECT II). CHAMP har två armar, ASA 162 mg mot warfarin titrerat till INR 1,5-2,5, medan de två andra har tre armar: ASA 160 mg enbart, warfarin enbart (titrerat till en INR 2,8-4,2) och en kombination av warfarin titrerat till INR 2,0-2,5 och 75 mg. När resultaten av dessa studier kommer får vi veta om det är någon fördel med att kombinera ASA och AK. Vi får också veta om

Tabell III. Fördelning av blödningar i studier med trombocythämmare. K=kontroll och T=aktiv behandling.

Studie	ASA dos (mg/dag)	(% Fatal)		(% Icke-fatal)		(% Kombinerade)	
		K	T	K	T	K	T
ELWOOD I	300	-	-	-	-	-	-
CDPA	972	-	-	4,6	6,2	4,6	6,2
ELWOOD II	900	-	-	0,4	0,9	0,4	0,9
GAMIS	1 500	-	-	0,0	2,9	0,0	2,9
AMIS	1 000	-	-	4,9	8,2	4,9	8,2
PARIS I <sup>1</sup>	972	-	-	1,7	3,4	1,7	3,4
PARIS II <sup>1</sup>	972	-	-	0,9	1,5	0,9	1,5
ISIS-2	160	-	-	0,3	0,3	0,3	0,3
RISC	75	-	-	-	-	-	-

<sup>1</sup> + 225 mg dipyridamol

Table IV. Fatale och andra allvarliga blödningar som har rapporterats i antikoagulation studier. K och T anger kontroll och aktiv behandling.

Studie	% Fatal		% Icke-fatal		% Kombinerade	
	K	T	K	T	K	T
BMRC	0	0,5	0,0	8,2	0,0	8,7
VAT	0	1,0	2,8	15,0	2,8	16,0
60 +	0	1,1	1,1	5,0	1,1	6,1
WARIS	0	0,4	0,0	1,3	0,0	1,7
ASPECT	0	0,6	0,7	3,6	1,1	4,2

ASA och AK är lika effektiva när jämförelser har gjorts i en och samma studie (WARIS II). Till dess bör man välja behandling utifrån risken för nya händelser, graden av myokardskada, om det föreligger comorbiditet som ökar trombosrisken (diabetes, förmaksflimmer) och individuell blödningsrisk.

## Referenser

För fullständig referenslista hänvisas till Läkemedelsverkets hemsida [www.mpa.se](http://www.mpa.se)

1. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:349-60.
2. The Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1980;2:989-93.
3. 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.
4. ASPECT Research Group. Effect of long-term anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499-503.
5. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.
6. Yusuf S, Michaelis W, Hua A. Effects of oral anticoagulants on mortality, reinfarction and stroke after myocardial infarction. *Circulation* 1995;92Suppl:343.
7. Abrahamsson P, Dellborg M, Rosengren A, Wilhelmsson L. Improved long term prognosis after myocardial infarction 1984-1991. *Eur Heart J* 1998;19:1512-7.
8. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *Br Med J* 1996;313:1429-31.
16. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329-39.
17. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336:827-30.

## Tromboshämning vid instabil kranskärlssjukdom

LARS WALLENTIN

### Bakgrund

Instabil kranskärlssjukdom omfattar sjukdomsbilderna icke-ST-höjningsinfarkt och instabil angina. Avgränsningen mellan de ingående sjukdomsentiteterna är flytande och beror av de metoder och definitioner som används för att påvisa hjärtmuskelskada. Patienter med instabil kranskärlssjukdom har i akutskedet en lägre dödlighet och komplikationsrisk än de med ST-höjningsinfarkt men har ändå samma långtidsprognos på grund av hög benägenhet för tidiga recidiv. Under året efter en episod av instabil kranskärlssjukdom har 15–20% avlidit eller drabbats av hjärtinfarkt och ytterligare 30–40% behövt kranskärlsangiografi på grund av allvarlig kranskärlssjukdom (1, 2). Kombinationen av plackruptur och trombosbildning liksom spasmbenägenhet vid kranskärlsskadan, som leder till episoder av kraftigt försämrat kranskärlsblodflöde, förklarar uppkomsten av akuta koronara syndrom (3). Patienterna behandlas därför symtomatiskt med antianginösa läkemedel som nitrater, beta-blockerare och Ca-inhibitorer. Den kausala behandlingen som kan erbjudas är en medikamentell tromboshämning samt en elimination av betydelsen av den aktuella kranskärlsförändringen genom perkutan koronarintervention (PCI) med ballongstent eller by pass-kirurgi (CABG). Den långsiktiga behandlingen inriktas dels på en fortsatt hämning av den under lång tid kvarstående ökade trombosbenägenheten (4, 5), dels på att förhindra nya plackrupturer genom påverkan av traditionella riskfaktorer (1, 3).

### Sjukdomsbild och riskbedömning

Instabil kranskärlssjukdom manifesterar sig kliniskt som under senaste fyra veckorna nytillkommen eller ökande ansträngningsutlöst angina pectoris eller nytillkommen angina i vila eller angina de första fyra veckorna efter hjärtinfarkt. Fynd av ST-sänkning eller T-vågsnegativisering i vilo-EKG, utan annan förklaring än myokardischemi, stöder kraftigt misstanken om instabil kranskärlssjukdom. Förekomsten av tidigare hjärtmuskelskada, smärteepisoder i vila under senaste 24-48 timmarna liksom upprepade smärteepisoder trots intensifierad behandling indikerar en ökad risk för en ogynnsam utveckling (1, 2). Observation av upprepade episoder av ST-förändringar under ischেমিমониторering (kontinuerligt vektor-EKG eller 12-kanals-EKG) och/eller förhöjt troponin-T (eller -I) talar för instabilt blodflöde i ett kranskärl och indikerar också en ökad risk för

### Faktaruta 1. Riskfaktorer för återinsjuknande vid instabila koronara syndrom

#### Ökande ålder

#### Tidigare hjärtsjukdom eller riskfaktorer

- Tidigare hjärtinfarkt och/eller hjärtsvikt
- Diabetes mellitus
- Hypertoni
- Förhöjd fibrinogennivå

#### Påverkad hjärtfunktion

- Kliniska tecken på hjärtsvikt
- Hjärtförstoring eller ökad kärllfyllnad vid hjärt-lungröntgen
- Nedsatt vänsterkammarmfunktion vid ekokardiografi eller nuklearangiografi

#### Ischemi i vila

- Upprepade episoder av angina eller tidig reinfarkt
- Kvarstående ST-sänkning i vilo-EKG
- Myokardskada - förhöjning av troponin-T
- Upprepade eller långvariga ST-episoder vid ischেমিমونиторering
- Upprepade och/eller långvariga ST-episoder vid ST-bandspelning

#### Ischemi vid belastning

- Misstänkt eller säker allvarlig ischemi vid arbetsprov med/utan radioaktiva isotoper
- Flera stressinducerade väggrörelseabnormiteter vid ekokardiografi

utveckling av allvarliga komplikationer (1, 6, 7). Kunskaperna om dessa riskindikatorer kan utnyttjas för att styra behandlingsintensiteten hos den enskilda patienten. Även efter klinisk stabilisering av en episod av instabilitet indikerar förekomsten av allvarlig ischemi vid stresstester en ökad risk för framtida komplikationer, vilket likaledes är styrande för behandlingsvalet (1, 8, 9).

### Tromboshämmande behandling

Idag finns klart dokumenterat dels att tromboshämmande behandling är effektiv och dels att en kombination av trombocyt- och koagulationshämning är mer effektiv än endera principen enbart. Följande idag tillgängliga tromboshämmande behandlingsprinciper har ett dokumenterat värde i akutskedet av instabil kranskärlssjukdom:

#### Trombocythämning

- Cyklooxygenashämning med acetylsalicylsyra (ASA) per os

### Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

- ADP-receptorhämmning med tiklopidin eller klopidogrel per os
- Fibrinogenreceptorblockad som i.v.-infusion med bIIb/IIIa chimera antikroppar (abciximab) eller syntetiska IIb/IIIa-hämmare – lamifiban, tirofiban, eptifibatid

#### Koagulationshämmning

- Standardheparin som i.v.-infusion
- Lågmolekylärt heparin (dalteparin, enoxaparin, fraxiparin) som subkutana injektioner var 12:e timma
- Direkta trombinhämmare (deshirudin) som i.v.-infusion

#### Acetylsalicylsyra (ASA)

ASA är en sedan länge väletablerad långtidsbehandling vid instabil kranskärlssjukdom sedan den i fyra välkontrollerade randomiserade studier visats minska risken för infarkt med cirka 50% såväl i akutskedet som på lång sikt (10). För att uppnå en snabb trombocythämning bör initialdosen vara 160–500 mg ASA, medan dagliga doser på 75–60 mg visat sig vara tillräckliga för att skydda mot återinsjuknande. Låga doser minskar också biverkningarna och ökar följsamheten vid långtidsbehandling (10).

#### Tiklopidin och klopidogrel

Tiklopidins effekt vid instabil kranskärlssjukdom finns ännu bara dokumenterad i en randomiserad studie av instabil angina, varvid risken för återinsjuknande i infarkt var halverad vid långtidsbehandling (11) med undantag för avsaknad av effekt under den första behandlingsveckan. Tilltron till den gynn samma effekten av behandlingsprincipen har förstärkts av megastudien av patienter med arteriosklerotisk sjukdom (12) där klopidogrel hade minst samma skyddseffekt som ASA vid långtidsbehandling av patienter efter hjärtinfarkt. De icke ovanliga gastrointestina biverkningarna och den sällsynta men fruktade leukopenin vid tiklopidinbehandling synes inte vara något problem med dess efterföljare klopidogrel.

#### Fibrinogenreceptorblockad (Tabell I)

Hämning av "final common pathway" för trombocytaktivering, vilken utgörs av ett ökat uttryck av och bindning av fibrinogen till receptorn glykoprotein IIb/IIIa, ger en kraftig trombocythämning och därmed ett mycket effektivt skydd mot den trombocyt-aggregering som vanligen initierar artärtromboser. Behandlingen finns ännu endast tillgänglig som intravenös infusion under tolv timmar till tre dygn. I

samband med PTCA-ingrepp vid instabila koronara syndrom är det väl dokumenterat att såväl abciximab (13, 14) som tirofiban och eptifibatid (15, 16), som tillägg till ASA och heparin, minskar risken för reokklusion och procedurrelaterad infarkt med cirka 30-50%. I fyra studier finns också prövat effekten av intravenös IIb/IIIa-blockad på patienter med instabila koronara syndrom före ställningstagande till eventuell revaskularisering.

#### PARAGON A

I den första studien (PARAGON A) (17) jämfördes 72 timmars infusion av två olika doser av lamifiban med eller utan samtidig heparininfusion med enbart 72 timmars heparininfusion. Resultaten vid primär endpoint efter 30 dagar visade ingen skillnad i kardiella händelser mellan de fem behandlingsarmarna men däremot en ökad risk för blödning med den högre dosen lamifiban. Efter sex månader noterades dock en förvånande sänkning av kardiella händelser i gruppen med lågdoslamifiban + heparin 12,6% jämfört med heparin 17,9% ( $p=0,025$ ).

#### PRISM

I den andra studien (PRISM) (18) randomiserades 3 232 ASA-behandlade patienter med instabil kranskärlssjukdom till 46 timmars infusion med tirofiban eller heparin. Vid behandlingstidens slut efter 48 timmar förelåg en signifikant lägre frekvens av kombinationen refraktär ischemi eller hjärtinfarkt eller död (primär endpoint) med tirofiban 3,8% jämfört med heparin 5,6% ( $p=0,01$ ). Frekvensen hjärtinfarkt och död var dock mycket låg i båda grupperna – 1,2 respektive 1,6% ( $p=0,38$ ). Efter sju och 30 dagar kvarstod dock inga signifikanta skillnader i kardiella händelser mellan grupperna fränsett 30-dagars mortaliteten som var 2,3% och 3,6% i tirofiban- respektive heparingruppen ( $p=0,02$ ). Blödningsrisken var låg och utan skillnad mellan de bägge grupperna.

#### PRISM PLUS

I den tredje studien (PRISM PLUS) (19) inkluderades endast instabila patienter med hög komplikationsrisk manifesterad som allvarlig angina senaste tolv timmarna i kombination med allvarlig ischemi på EKG (nyttillkommen eller kvarstående ST-höjning eller ST-sänkning eller djup T-negativitet  $>0,3$  mV i  $>3$  avledningar) eller förhöjt CK-MB som tecken på hjärtmuskelskada. Majoriteten (90%) av patienterna genomgick koronarangiografi efter 48–96 timmar och 31% PCI samt 23% CABG. Tirofibaninfusionen pågick 12-24 timmar efter koronarangiografi respektive PCI, medan heparin avslutades direkt efter proceduren. Studien innehöll från början tre armar, tirofiban/tirofiban + heparin/heparin.

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

Tabell I. Randomiserade kontrollerade studier av trombocythämning med fibrinogenreceptorblockad vid instabil kranskärlssjukdom omfattande mer än 100 patienter i varje grupp.

Studie (referens)	Testbeh Beh-tid antal	Jämförelsebeh beh-tid antal	Basbehandling	Död+AMI test/jämförelse 1-5 d (p)	Död+AMI test/jämförelse 30 d (p)	Död+AMI +Refr angina 30 d (p)	> måttlig blödning test/jämförelse (p)
PARAGON A (17) 1998	Lamifibaninf lågdos, 72 t N=755	Heparininf 72 t N=758	ASA Beta-block 75% Nitrat 75%		10,6%/11,7% (0,48)		6,0%/5,5% (ns)
PARAGON A (17) 1998	Lamifibaninf högdos, 72 t n=769	Heparininf 72 t N=758	ASA Beta-block 75% Nitrat 75%		12,0%/11,7% (0,89)		10,7%/5,5% (0,002)
PRISM (18) 1998	Tirofibaninf 46 t, N=1 616	Heparininf 46 t, N=1 616	ASA Beta-block 78% Nitrat 95%	1,2%/1,65 (ns)	5,8%/7,1% (0,11)	15,9%/17,1% (0,34)	2,5%/2,4% (ns)
PRISM PLUS (19) 1998	Tirofibaninf 48-96 t, N=345	Heparininf 48-72 t N=350	ASA Beta-block 78% Nitrat 95%	10,4%/7,7% (ns)	13,6%/11,7 (ns)		
PRISM PLUS (19) 1998	Tirofibaninf 48-96 t N=773	Placebo, 48-72 t, N=797	ASA+heparininf Beta-block 78% Nitrat 95%	4,3%/8,9% (0,006) PCI 96 t, 31%	8,7%/11,9% (0,03)	18,5%/22,3% (0,004)	4,0/3,0 (ns)
PURSUIT (20) 1998	Fibatidinf 72 t N=722	Placebo, 72 t, N=4 739	ASA+heparininf (90%)	7,6%/9,1% (0,01) PCI 72 t, 13%	14,2%/15,7% (0,04) PCI 72 t, 13%		5,2%/2,0% ( $< 0,001$ )
CAPTURE (21) 1997	Abciximabinf 24 t N=630	Placebo 24 tim N=6 355	ASA+Heparininf Beta-block 65% Nitrat 97%	0,6%/2,1% (0,03)	4,8%/9,0% (0,003) PCI 24 t, 100%		3,4 5/7,1% (0,005)

Armen med enbart tirofiban fick dock avbrytas i förtid efter randomisering av 695 patienter på grund av en ökad mortalitet vid sju dagar – 4,6% jämfört med 1,1% med enbart heparin ( $p=0,01$ ), vilken skillnad dock senare visade sig försvinna vid en- och sexmånadersuppföljningen. Tillägg av tirofiban till heparin ( $n=773$ ) i jämförelse med enbart heparin ( $n=797$ ) visade dock en 3%-ig absolut sänkning av kombinationen död eller hjärtinfarkt och av död eller hjärtinfarkt eller refraktär angina med 4-5%, vilken effekt kvarstod från dag 7 upp till mer än sju månader. Den mest gynnsamma effekten sågs hos de patienter som också genomgick en koronar intervention mellan 48 och 96 timmar. Dock fanns en signifikant sänkning av hjärtinfarkt+död redan före interventionen efter 48 timmar från 2,6% till 0,9% ( $p=0,01$ ) med tillägg av tirofiban. I den enbart medicinskt behandlade gruppen fanns också en gynnsam trend efter 30 dagar med en lägre frekvens hjärtinfarkt + död 7,8% med kombinationsbehandlingen ( $n=344$ ) jämfört med 10,1% med enbart heparin

( $n=375$ ) (konfidensintervall för relativ risk 0,46-1,23, ns) Det förelåg en obetydligt högre blödningsfrekvens vid tillägg av tirofiban till heparin men inga intracerebrala blödningar.

**PURSUIT**

Den största studien (PURSUIT) (20) randomiserade 8 461 patienter till 72-96 timmars placebokontrollerad infusion med eptifibatid som tillägg till ASA och heparininfusion vid instabil kranskärlssjukdom. Jämfört med heparin gav tillägget med eptifibatid en 1,5% absolut minskning av hjärtinfarkt eller död redan efter 96 timmar som kvarstod oförändrad vid uppföljningen efter 30 dagar ( $p=0,04$ , primär endpoint). Effekten var mest uttalad hos de 1 228 patienter som genomgick en kranskärlsintervention inom 72 timmar där primär endpoint minskade från 5,5 till 1,7% redan före proceduren och efter 30 dagar var sänkningen i denna grupp från 16,7 till 11,6%. Hos de övriga patienterna var effekten mindre påtaglig med frekvens hjärtinfarkt + död 14,5%

### *Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

och 15,6% ( $p=0,23$ ) med eptifibatid jämfört med placebo. Eptifibatid gav en ökning från 2,0% till 5,2% av måttlig eller stor blödning utan skillnad i intracerebrala blödningar eller stroke.

#### **CAPTURE**

I CAPTURE-studien (21) randomiserades 1 266 patienter med refraktär instabil angina pectoris under heparininfusion till 24 timmars tillägg med abciximab i väntan på PCI. Under dessa 24 timmar var frekvensen hjärtinfarkt minskad från 2,1% till 0,6% ( $p=0,03$ ) medan mortaliteten var jämförlig – 1,3 respektive 1,0% i abciximab ( $n=630$ )- och placebo ( $n=635$ )-gruppen. Liksom i övriga studier med abciximab gav behandlingen en kraftig reduktion i hjärtinfarkt/död från 5,5% till 2,6% ( $p=0,009$ ) under PCI. Behandlingen har också visats reducera ischemiska episoder (9) samt vara mest effektiv hos högriskpatienter med förhöjt troponin-T. För att ytterligare utröna effekten av abciximab utan koppling till PCI pågår för närvarande en ny studie (GUSTOIV-ACS).

#### **Heparin (Tabell II)**

Heparininfusion är sedan många år en standardbehandling vid instabil kranskärlssjukdom. Den vetenskapliga dokumentationen av heparinbehandlingens långsiktiga effekt utöver ASA är dock svag. Vid instabil kranskärlssjukdom – såväl icke-Q-vågs infarkt som instabil angina – har heparininfusion utöver ASA, i ett fåtal mindre studier (4) hos sammanlagt mindre än 1 000 randomiserade patienter, visats halvera risken såväl för recidiv av smärtor som för utveckling av infarkt i akutskedet. Heparinets behandlingseffekt kvarstår dock endast så länge infusionen pågår. Den behandlingstid som använts för att dokumentera de kliniska effekterna är 5-7 dagar. Någon långsiktig behandlingseffekt av standardheparin kan ej anses vara säkert vetenskapligt dokumenterad. Den standardmässiga heparinbehandling har klara olägenheter. Det terapeutiska fönstret är smalt med behov av täta kontroller av APTT för att bibehålla den terapeutiska målnivån 50-75 sekunder. Risken för blödningskomplikationer stiger med ökande APTT-nivå, medan någon tydlig relation mellan APTT och tromboshämmande effekt saknas. Bibehållande av en långvarig infusionsbehandling är svår hos uppegående patienter vars kliniska tillstånd oftast stabiliserats redan efter något dygns medicinsk behandling. Första timmarna och dygnet efter avbrytande av behandlingen finns en risk för reaktivering av koagulationsprocessen och en temporärt ökad risk för återinsjuknande med smärtor eller reinfarkt trots samtidigt pågående ASA-behandling (22). I klinisk praxis används ofta

endast 1-2 dygns heparininfusion. Därmed är det ytterligare osäkert om man i praktiken verkligen uppnår någon gynnsam långtidseffekt av behandlingen. Risken för tidiga återfall bör dock kunna minskas vid ett behandlingsprogram med tidig revaskularisering under pågående heparinskydd hos patienter med ökad risk för recidiv.

#### **Lågmolekylärt heparin (Tabell II)**

Lmw-heparin, som tillägg till ASA, vid instabil kranskärlssjukdom har idag en omfattande dokumentation baserad på fem stora studier med totalt 11 500 randomiserade patienter, varav en (23) i jämförelse med placebo och fyra (FRIC (24), ESSENCE (25), FRAX.I.S och TIMI 11B) i jämförelse med heparininfusion.

#### **Lmw-heparin jämfört med placebo**

I den svenska FRISC-studien (1 500 randomiserade patienter) (23) dokumenterades för första gången att lmw-heparin i subkutan högdos två gånger dagligen under 5-7 dygn, som tillägg till ASA, minskade den absoluta risken för död, hjärtinfarkt med cirka 3% och för död, hjärtinfarkt och refraktär angina med 5% jämfört med placebo. Samma absoluta skillnader i kardiella händelser påvisades såväl i akutskedet som efter 45 dagars uppföljning. Allvarliga blödningar och andra biverkningar var sällsynta. Naturligtvis förekom subkutana hematomer vid injektionsställen på buken, dock vanligtvis utan större olägenhet för patienterna.

#### **Lmw-heparin jämfört med heparininfusion**

I de fyra studierna som jämfört subkutant lmw-heparin två gånger dagligen med heparininfusion med behandlingstider från 2,5 upp till sex dagar har genomgående visats att lmw-heparin varit minst lika effektivt eller effektivare än heparininfusion avseende såväl risken för hjärtinfarkt och död som smärtrecidiv (FRIC (24), ESSENCE (25), FRAX.I.S och TIMI 11B). Såväl studien med dalteparin (FRIC (24)) som fraxiparin (FRAX.I.S) visar ingen skillnad i kardiella händelser mellan lmw-heparin och standardheparin. I båda dessa studier medför uppläggningsen att behandlingstid och behandlingseffekt blir helt jämförliga för lmw-heparin och standardheparin. I de båda enoxaparinstudierna (ESSENCE (25), TIMI 11B) medför lmw-heparin en signifikant lägre frekvens av död, hjärtinfarkt och refraktär angina vid uppföljning efter 30-45 dagar. I dessa studier medför dock studieuppläggningsen att det blir en längre behandlingstid och behandlingseffekt av lmw-heparin än av standardheparin. Skillnaderna i studiernas uppläggning gör att det knappast går att dra några slutsatser om eventuella skillnader i effek-

Tabell II. Randomiserade kontrollerade studier av heparin och lmw-heparin som tillägg till ASA vid instabil kranskärissjukdom omfattande mer än 100 patienter i varje grupp.

Studie (referens)	Testbeh beh-tid antal	Jämförelsebeh beh-tid antal	Basbehandling	Död+AMI test/placebo 1-5 d (p)	Död+AMI test/placebo 30 d (p)	Död+AMI+Refr a p test/placebo 30-45 d (p)	Måttlig blödning test/jämförelse (p)
<b>Heparin/Lmw-heparin versus Placebo</b>							
Theroux (4) 1988	Heparininf 6+/-3 d N=122	Placeboinf 6 +/-3 d N=121	ASA	1,6%/3,3%	3,3%/6,6%		
RISC (4) 1990	Heparin/6 t 5 d N=210	Placebo/6 t 5 d N=189	ASA Beta-block Nitrat	1,4%/3,7%	3,8%/4,8%		
ATACS (4) 1994	Heparininf + Warfarin N=105	Placebo N=109	ASA	3,8%/8,3%	8%/10% 3 månader	14%/27% Warfarin efter heparin	
FRISC (23) 1996	Dalteparin/12 t 5-7 d N=741	Placebo 12 h, 5-7 d N=757	ASA Beta-block 79% Nitrat 62%	1,8%/4,8% (0,001)	8,0%/10,7% (0,07) Dalteparin/plac var 24 t	18,0%/23,7% (0,005) Dalteparin/plac var 24 t	1,1%/0,8% (ns)
<b>Lmw-heparin versus heparin</b>							
FRISC (24) 1997	Dalteparin/12 t 5-7 d N=751	Heparininf, 2-3 d Heparin s.c. 2 d N=731	ASA Beta-block 56% Nitrat 70%	3,9%/3,6% (ns)	4,3%/4,7% (d 6-45) (ns) Dalteparin/plac var 24 t	12,3%/12,3% (d 6-45) (ns) Dalteparin/plac var 24 t	1,6%/1,4% (ns)
ESSENCE (25) 1997	Enoxaparin/12 t 2,6 d N=1 607	Heparininf 2,6 d N=1 564	ASA troligen Ej rapporterat	1,1%/1,3% (ns)	6,1%/7,7% (ns)	19,8%/23,3% (0,02)	7,0%/6,5% (ns)
TIMI 11B Preliminära resultat 1998	Enoxaparin/12 t var 12 t, 4,6 d N=1 953	Heparininf, 3 d N=1 957	ASA Beta-block Nitrat	4,1%/5,3% (ns efter 8 d)	5,7%/6,8% (ns) 14 d	17,3%/19,6% (0,049) Enoxaparin/plac var 12 t	1,5%/1,0% (ns) In hospital
FRAX.I.S Preliminära resultat 1998	Fraxiparin/12 t 6 +/-3 d N=1 166	Heparininf, 6 +/- 3 d N=1 151	ASA Beta-block Nitrat		8,6%/7,9% (ns) 3 mån	22%/22% (ns)	1%/1% (ns) In hospital

### *Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

tivitet mellan de olika preparaten av lmw-heparin. Däremot torde denna överlägsenhet för lmw-heparin avspegla den kliniska verkligheten, där det är avsevärt lättare att fortsätta behandlingen med subkutana injektioner utan monitorering och utan att immobilisera patienten, och även polikliniskt, vilket ger större möjligheter att fortsätta terapin fram till beslut om och genomförande av kranskärlsröntgen och/eller revaskularisering. Denna regim är ett bekvämare alternativ än heparininfusion för att uppnå en adekvat tromboshämmande behandling vid instabil kranskärlssjukdom. Lmw-heparin ger ingen ökad blödningsrisk utöver vanligen smärre och någon gång större subkutana hematom vid injektionsställena på buken. En ekonomisk utvärdering av en av enoxaparinstudierna (26) visar också att behandlingen totalt är mer kostnadseffektiv än heparinbehandling.

#### **Direkta trombinhämmare**

Den trombinhämmare som har den mest övertygande effekten är deshirudin, som idag ges som infusion under tre dygn. Substansen har prövats i tre större kliniska studier hos patienter med instabil kranskärlssjukdom (GUSTOIIb (27), OASIS Pilot (28), OASIS2). I den första omfattande studien (GUSTOIIb) (27) randomiserades cirka 8 000 patienter till tre dygns infusion av deshirudin i jämförelse med heparin. Trots en initialt lägre frekvens död och hjärtinfarkt under de första två dyggen kvarstod ingen skillnad i effekt vid uppföljning efter 30 dagar. I de två senare studierna (OASIS Pilot (28), OASIS) har dock doseringen av deshirudin höjts samt behandlingen efterföljts av oralt antikoagulans, varvid erhållits en bestående sänkning kardiella händelser jämfört med motsvarande heparinregim. Dock erhålles samtidigt en ökad frekvens blödningsbiverkningar. Direkta trombinhämmare används därför fortfarande endast i kliniska prövningar.

#### **Antitrombotisk långtidsbehandling**

Det är väl känt att det föreligger en förhöjd risk för nya kardiella händelser åtminstone 2-3 månader efter en episod av instabil kranskärlssjukdom (1, 4). Detta kan bero på en under längre tid pågående läkningsprocess av det instabila placket och/eller en kvarstående förhöjd koagulationsaktivitet (5). Även efter kombinationsbehandling med effektiv trombocythämning och koagulationshämmning i akutskedet av instabil kranskärlssjukdom kvarstår en hög risk för nya komplikationer under de närmaste månaderna. I FRISC-studien (23) gjordes därför ett försök med förlängd behandling med en lägre dos lmw-

heparin en gång dagligen under sex veckor, varvid noterades tecken på en ytterligare minskning av kardiella händelser hos patienter med högre risk för komplikationer såsom dem med förhöjt troponin-T (8). I den nyligen preliminärt rapporterade fraxiparinstudien (FRAX.I.S) fanns ingen ytterligare effekt av 14 jämfört med sex dagars behandling. Ökningen i antal händelser under denna tid var dock så liten att en eventuell effekt ej är bedömbart med denna materialstorlek. I den likaledes preliminärt rapporterade enoxaparinstudien (TIMI 11B) ändrades ej separationen av händelsekurvorna efter de första 3-5 dyggen trots 43 dagars enoxaparin jämfört med tre dagars behandling med standardheparin. Resultaten av långtidsbehandlingen i TIMI 11B blev närmast identisk med utfallet i ESSENCE-studien, där behandlingen endast gavs under tre dygn. I både FRAX.I.S och TIMI 11B har dock långtidsbehandlingen huvudsakligen utvärderats hos lågriskpatienter. I den preliminärt presenterade FRISCI-studien jämfördes långtidsbehandling med dalteparin två gånger per dygn under tre månader med placebo efter fem dagars öppen dalteparinbehandling hos alla patienter. I denna studie erhöles en signifikant 40-50% sänkning av frekvensen hjärtinfarkt och död under första månaden av långtidsbehandlingen. Hos patienter som ej genomgick kranskärlsangiografi inom denna period kvarstod dock ingen långtidseffekt av behandlingen efter tre månader. I alla tre studierna gav dock den förlängda behandlingen en ökad frekvens allvarliga blödningar – i FRAX.I.S-studien 3-4% vid aktiv jämfört med 1-2% vid placebobehandling. Ej heller oral koagulationshämmande behandling utöver ASA har ännu visat övertygande resultat vare sig i låga (29) eller ordinärt terapeutiska doser (OASIS2). För närvarande pågår flera ytterligare studier som utvärderar nyttan av fortsatt intensiv tromboshämmande behandling vid instabil kranskärlssjukdom genom att kombinera ASA med endera av lmw-heparin, klopidogrel eller orala IIb/IIIa-hämmare. Innan nya tromboshämmande långtidsbehandlingar kan införas krävs såväl övertygande effekter mot kardiella komplikationer som dokumentation av säkerheten, eftersom betydelsen av blödningskomplikationer ökar vid långvarig poliklinisk terapi.

#### **Trombolys**

Hos patienter med ischemisk bröstsmärta utan ST-höjning, grenblock eller andra tecken på en stor hjärtinfarkt under utveckling men med tecken på ischemi i form av ST-sänkning eller T-negativitet föreligger ingen indikation för akut reperfusion med trombolys. Hos dessa patienter uppväger ej de potentiella vinster som kan uppnås den ökade risken

*Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

för allvarliga blödningar. De kliniska studier som utförts har ej heller kunnat påvisa några gynnsamma effekter av trombolysbehandling vid instabil krans-kärlsjukdom (30).

**Sammanfattning**

**Faktaruta 2. Rekommenderad behandlingsstrategi vid misstänkt instabil kranskärlsjukdom**

**Akut behandling**

Initial behandling hos alla patienter

- ASA + Antianginös behandling (nitrat, beta-blockad)

Vid kvarstående eller nyttillkomna tecken på ischemi (ST-sänkning eller troponin förhöjt)

- Tillägg lmw-heparin eller i.v. heparin 5 dagar eller till riskbedömning eller PCI

Vid recidiv av ischemi (nya smärtepisoder eller nya ST-episoder vid monitorering)

- Tillägg IIb/IIIa-blockad samt planering för koronarangiografi – PCI

**Långtidsbehandling hos medicinskt stabiliserade patienter**

Låg risk\* – tidig utskrivning, inga invasiva undersökningar:

- Fortsatt ASA. Antianginös behandling efter behov
- Avsluta all parenteral behandling
- Belastningsprov – före utskrivning eller polikliniskt

Måttlig risk\* – fortsatt utvärdering på sjukhus :

- Fortsatt ASA, lmw-heparin och antianginös medicinering
- Vanligen belastningsprov före ställningstagande till invasiv utredning/åtgärd
- Fortsatt lmw-heparin fram till eventuella invasiva åtgärder

Hög risk\* – kvarstanna på sjukhus till invasiva åtgärder:

- Fortsatt ASA, lmw-heparin och antianginös medicinering
- Belastningsprov oftast onödigt och olämpligt
- Brådskande PCI/CABG inom 1-2 dygn

\* Riskbedömning på grundval av ålder, riskfaktorer, tidigare hjärtsjukdom, hjärtfunktion och tecken på ischemi i vila

Tromboshämmande behandling har en dramatisk effekt vid instabil kranskärlsjukdom och minskar risken för hjärtinfarkt, död, smärtrecidiv och behov av kranskärlsinterventioner med mer än 50%. Graden av behandlingsintensitet bör beslutas tidigt, vilket idag kan göras på grundval av lättillgänglig klinisk information, ischেমimonitorering och mätning av biokemiska infarktmarkörer (Faktaruta 1). Den största effekten uppnås med förstahandsbehandlingen som är trombocythämning med ASA. Hos patienter med en definitiv diagnos kan ytterligare effekt kan uppnås genom tillägg av koagulationshämning med standardheparin, lmw-heparin eller hirudin. Av dessa är lmw-heparin idag det bästa alternativet på grund av den väldokumenterade effektiviteten och säkerheten samt den bekväma administrationen, vilket medger fortsatt behandling, även polikliniskt, fram till adekvat riskbedömning och eventuell kranskärlsintervention. Hos patienter med hög risk för komplikationer och behov av snabb perkutan kranskärlsintervention kan komplikationsrisken ytterligare minskas genom tillägg av fibrinogenreceptorblockad före och under kranskärlsinterventionen (Tabell III (31)).

**Tabell III. Effekter av trombocythämning med fibrinogenreceptorblockad hos patienter med respektive utan perkutan koronarkärlsintervention i studier av patienter med instabil kranskärlsjukdom omfattande mer än 100 patienter i varje grupp.**

Studie (referens)	Proportion koronar angiografi	Proportion PCI	Död+AMI test/jämförelse 0 d	Absolut reduktion hos PTCA-patienter
PARAGON A 1998	10,8%	3,2%	2,6%/15,2%	12,6%
PRISM PLUS 1998	89,7%	30,5%	8,4%/14,4%	6,0%
PURSUIT 1998	79,0%	34%	11,5%/16,8%	5,3%
CAPTURE 1997	100%	100%	4,8%/9,0%	4,2%

### Referenser

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-206.
2. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Cheitlin Md et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994;90:613-22.
3. Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (second of two parts). *N Engl J Med* 1992;326:242-50 and 310-8.
4. Wallentin L. Low molecular weight heparins: a valuable tool in the treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1996;17(10):1470-6.
5. Merlini PA, Ardissino D. Current status of activation markers in ischemic heart disease: markers of coagulation activation. *Thromb Haemost* 1997;78:276-9.
6. Dellborg M, Andersen K. Key factors in the identification of the high-risk patient with unstable coronary artery disease: clinical findings, resting 12-lead electrocardiogram, and continuous electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1997;80:35E-39E.
7. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. Noninvasive risk stratification in unstable coronary artery disease: exercise test and biochemical markers. FRISC Study Group. *Am J Cardiol* 1997;80:40E-44E.
8. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;29(1):43-8.
9. Klootwijk P, Meij S, Melkert R, Lederink T, Simoons M. Reduction of recurrent ischemia with abciximab during continuous ECG-Ischemia monitoring in patients with unstable angina refractory to standard treatment (CAPTURE). *Circulation* 1998;98:1358-64.
10. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.
11. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990;82:17-26.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
13. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
14. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV et al. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 1997 Jul;30(1):149-56.
15. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997;96:1445-53.
16. IMPACT II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997;349:1422-8.
17. PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of Lamifiban, Heparin or both in unstable angina. *Circulation* 1998;97:2386-95.
18. PRISM study Investigators. A comparison of aspirin plus Tirofiban versus Aspirin plus Heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;228:1498-505.
19. PRISM PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;38:488-97.
20. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
21. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
22. TRIM Study group (chairman L Wallentin). A low molecular weight, specific thrombin inhibitor, inogatran, versus heparin, in unstable coronary artery disease in 1209 patients: a double blind, randomized, dose finding study. *Eur Heart J* 1997 Sep;18(9):1416-25.
23. Fragmin-During-Instability-In-Coronary-Artery-Disease-Study-Group (chairman and coordinator Wallentin L). Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-8.
24. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo

### *Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

- for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study. *Circulation* 1997;96:61-8.
25. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Frommell GJ et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 199;337(7):447-52.
  26. Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, Davidson-Ray L, DeLong et al. Economic assessment of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients. *Circulation* 1998;97:1702-7.
  27. The global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO) IIb investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:775-82.
  28. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a pilot study. *Circulation*. 1997 Aug 5;96(3):769-77.
  29. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction *Lancet*. 1997 Aug 9;350(9075):389-96.
  30. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1643-50.
  31. Topol E J, Serruys P. Frontiers in interventional cardiology. *Circulation* 1998;98:1802-20.

# Tromboshämning vid PCI och stent

LARS GRIP

## Inledning

Perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) eller, som det idag alltmer börjar kallas, perkutan koronar intervention (PCI), innefattande ett flertal olika tekniker såsom ballongvidgning, stent, roterande eller riktad aterektomi, laserablation m m, är i dag etablerad behandling för koronarsjukdom vid såväl stabil som instabil angina samt akut hjärtinfarkt. Även om metoden innebär ett relativt lindrigt ingrepp med kort vårdtid och i vana händer är relativt säkert, inträffar komplikationer. Man har tidigare räknat med att akut eller subakut kärlocklusion inträffar i 5-10% av alla ingrepp (1). Många av dessa okklusioner är av trombotisk natur, och kan leda till hjärtinfarkt, behov av förnyad PCI eller by-passoperation och mortaliteten vid eventuella komplikationer är betydande – cirka 5% (1). Med användande av nya tekniker, bättre tilläggsbehandling och ökad erfarenhet synes komplikationsriskerna ha minskat med åren. Trots detta har man under senare år funnit att knappt 10% av alla ingrepp, även till synes helt utan problem, följs av signifikanta enzymutsläpp, förenade med försämrad långtidsprognos.

Ett stort problem är fortfarande återfall, restenos, vanligen inom 3-4 månader. Trots att nya tekniker som stent och riktad aterektomi minskat restenosrisken, räknar man fortfarande med att 20-30% av alla patienter drabbas av ny stenosis i behandlat kärl.

Mekanismerna bakom akuta trombotiska komplikationer, liksom för restenoser, sammanhänger med en mer eller mindre djup kärlväggsskada i samband med angioplastiken. Endotelskada och intimaruptur leder till blottläggande av subendoteliala ytor och frisättning av tissue factor. Trombocyttaggregation och plasmakoagulation med trombinaktivering bidrar sannolikt till restenosprocessen. Faktorer som kan spela roll är platelet-derived growth factor och trombin. Förutom rollen i koagulationssystemet stimulerar trombin glattmuskelcellstillväxt (2) och är mitogent för fibroblaster (3).

För att undvika akuta trombotiska komplikationer till PCI är adekvat tromboshämning synnerligen viktig och det är sannolikt att denna typ av behandling kan vara av vikt även på lång sikt (4).

## Koagulationshämning

### Ofraktionerat heparin

Man fann tidigt att heparin var väsentligt för undvikande av akuta trombotiska komplikationer, och att

man behövde gå upp i relativt höga doser för att få adekvat effekt. Man rekommenderar idag att ge 10 000-15 000 E som bolus vid start av ingreppet och sedan följa upp med antingen kontinuerlig infusion om 1 000 E/h eller upprepade bolusinjektioner under procedurens genomförande. Den interindividuella variationen i svar på givna heparinmängder har dock nödvändiggjort någon form av monitorering. Med de doser som är aktuella var Aktiverad Partiell Tromboplastin Tid (APTT) inte tillämpbar. Med erfarenheter av antikoagulation i samband med thoraxkirurgiska ingrepp med användande av hjärt-lungmaskin etablerades – egentligen utan randomiserade studier – en praxis att styra efter Aktiverad Koagulations Tid (ACT). ACT kan mätas med två olika system, HemoTech och Hemochron, där den förra ger något lägre värden. På basen av samlade erfarenheter har man ansett att ACT-nivåer >300 sek mätt med HemoTec, och >350 sek om mätt med Hemochron, varit nödvändiga för adekvat effekt (5). Även om detta fortfarande är den allmänna rekommendationen, har nyligen publicerats arbeten där man konsekvent givit låga doser, cirka 5 000 E, i samband med ingrepp. Man har då rutinemässigt använt stentning och patienterna har varit behandlade med tiklopidin och ASA. Komplikationerna har varit färre än en procent. Förbehandling med heparin har i samband med instabil angina visats minska riskerna för akuta ischemiska komplikationer (6). Trots förbehandling krävs dock väsentligen lika stora heparinmängder för att nå ett visst ACT-värde som om inte heparin givits före proceduren (7, 8).

Tidigare gavs ofta heparininfusion under något dygn efter genomfört ingrepp. Det är emellertid visat i en randomiserad studie att detta inte ger bättre skydd utan bara ökar blödningskomplikationerna (9). Efter infarkt-PCI finns fortfarande rekommendationer om efterföljande heparinisering (10), men dessa rekommendationer har inget vetenskapligt underlag.

Trots användande av höga doser heparin har tromboser fortsatt att vara ett problem. Heparininducerad trombocytaktivering, utarmning av endogena hämmare, oförutsägbar effekt, rebound efter utsättande och relativ oförmåga att inaktivera trombbundet trombin kan alla vara problem (11). Det finns därför anledning att försöka hitta alternativa regimer och substanser.

### Lågmolekylära hepariner (LMWH)

Det finns teoretiska fördelar med lågmolekylära hepariner, såsom mer förutsägbar effekt, lägre grad av biverkningar och i experiment visad minskad fre-

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

kvens av restenoser. Även om olika LMWH har slagit igenom som behandling vid instabil angina är dessa substanser inte särskilt mycket studerade i PCI-sammanhang. I REDUCE-studien visades enoxaparin minska risken för akuta komplikationer, jämfört med ofraktionerat heparin, men man såg inga effekter på sena restenoser (12).

### Selektiva trombinhämmare

Dessa substanser, ursprungligen deriverade från blodigelns saliv, har visats effektivare än heparin i att hämma trombbundet trombin (11) och att i plasma vara mer effektiva antikoagulantia. Djurstudier har även visat effekt på neointimabildning efter ballongskada (13, 14). Efterföljande kliniska studier med desulfatohirudin (15) och bilvalirudin (16) har visserligen visat att dessa substanser, jämfört med heparin, minskar akuta komplikationer, men bestående långtidseffekter har uteblivit. Möjligen har detta sin förklaring i att man givit otillräckliga doser. Ett tecken på detta kan vara att man under pågående hirudinbehandling i HELVETICA-studien fortfarande kunde mäta förhöjda protrombinfragment 1+2-nivåer (15). Behandlingen kan även ha givits under för kort tid. Nyligen har visats i grismodell att ballongskada i kranskärl leder till trombinaktivering under minst två veckor (17). Behandling med hirudin under denna tid minskade också stenosgraden efter fyra veckor.

### Trombocythämning

Liksom vid övriga manifestationer av kranskärtsjukdom har ASA-behandling visat gynnsamma effekter i samband med PCI. Så fann Schwartz et al. att andelen Q-vågsinfarkter efter PCI reducerades från 6,9% i en placebobehandlad grupp till 1,6% hos patienter som erhållit 330 mg ASA+75 mg dipyridamol/dag (18). I en annan studie fann Barnathan et al. att ASA reducerade antalet trombotiska komplikationer från 10,7% i placebogruppen till 1,8% hos

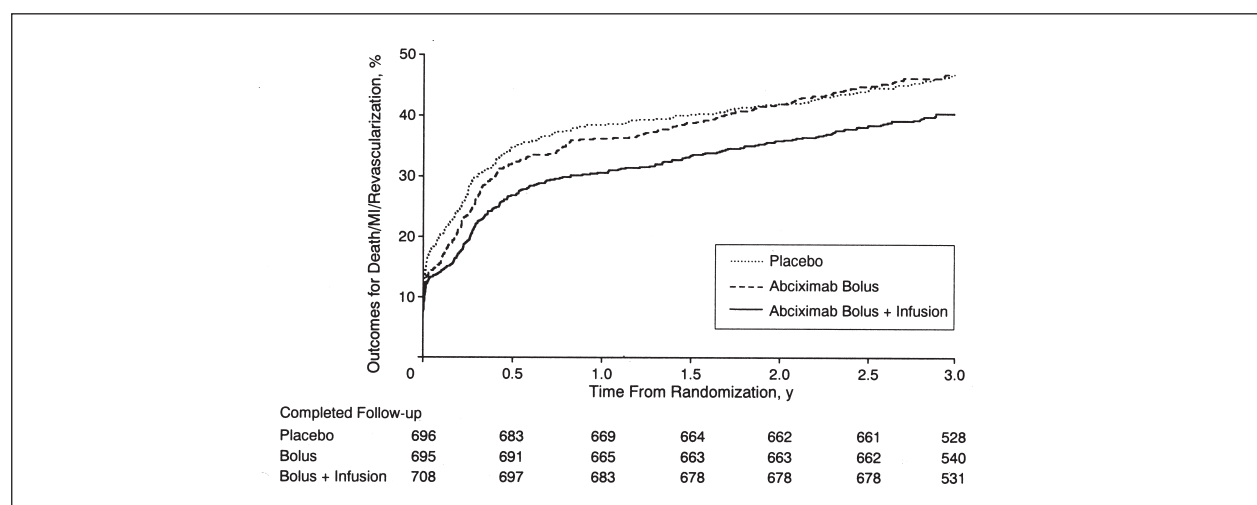
dem som fick ASA för att bli 0 hos en liten grupp som dessutom fick dipyridamol (19). I en senare studie fann man att dipyridamol inte hade någon tilläggseffekt utöver enbart ASA (20). Lägsta effektiva dos av ASA är inte definierad. I de flesta studier har använts minst 300 mg/dag, men det finns inget som talar för att doser om 75-100 mg/dag inte skulle vara lika effektiva.

### Gp IIb/IIIa-receptorhämmare

#### Abciximab (ReoPro)

ASA, tiklopidin och andra trombocythämmare medför en begränsad trombocythämning riktad mot någon eller några mekanismer för aktivering eller aktivitet. En blockering av fibrinogenreceptorn slår helt ut trombocytens förmåga att aggregera oberoende av aktiveringsstimuli, och en sådan hämning kan därför bli mer eller mindre total. 1994 publicerades EPIC-studien – den första studie som värderade glykoprotein IIb/IIIa-receptorhämmare i samband med PCI (21). 2 099 patienter som genomgick högrisk-PCI (för akut hjärtinfarkt, refraktär instabil angina eller med komplicerande anatomi) randomiserades mellan placebo, bolus abciximab eller bolus+12 h infusion av abciximab. Samtliga fick ASA och relativt höga doser heparin, 10 000-12 000 E, samt efterföljande heparininfusion under tolv timmar. Man fann en 35%-ig reduktion av primär endpoint, vilken var en komposit av död, hjärtinfarkt, misslyckad procedur eller ny revaskuleriserande procedur, från 12,8% vid 30 dagar i placebo-gruppen till 8,3% i gruppen som fått bolus+infusion av abciximab. Dessvärre motsvarades dessa vinster av en kraftigt ökad frekvens av allvarliga blödningar – 14% vs 7% i kontrollgruppen. Vid efteranalyser fann man att dessa blödningar huvudsakligen var relaterade till heparinbehandling och APTT-nivåer.

EPIC-studien är unik såtillvida att man kunnat följa patienterna i tre år och har en påtaglig kvarstående effekt av behandlingen (Figur 1) (22).



Figur 1. EPIC-studien. Kombination av död, hjärtinfarkt, och behov av revaskularisering. Efter 3 år, p=0,009 för riskreduktion, abciximab bolus+infusion vs placebo. Hämtad från: JAMA, August 13, 1997;278:482. Copyright: 1997, American Medical Association. Återgiven med tillstånd av JAMA.

Erfarenheterna från EPIC ledde till Epilogstudien, där abciximab testades tillsammans med lägre heparindoser (23). Patienterna var inte i lika hög grad riskpatienter som i EPIC, men en betydande andel hade instabil angina. Man kunde upprepa de akuta vinsterna från EPIC-studien men nu till betydligt lägre frekvens av allvarliga blödningar – 2% i gruppen som fick abciximab och lågdosheparin.

I en tredje studie (CAPTURE) testades abciximab, nu åter med något högre heparindoser, som 24-timmarsinfusion före en planerad PCI för refraktär instabil angina (24). Man fann att under infusionen före PCI hade man färre infarkter i behandlingsgruppen än i placebogruppen. Antal händelser relaterade till PCI-proceduren var också betydligt färre. Däremot, till skillnad mot i EPIC, tenderade överlevnadskurvorna att närma sig varandra under de följande sex månaderna. Detta har förklarats beroende på att man inte fortsatte abciximab-infusionen efter ingreppet mer än en timme. Studien kan tas som intäkt för att förbehandla högriskpatienter före ett PCI-ingrepp, och man har föreslagit att den 24 timmar långa infusionen före ingreppet skulle följas av minst tolv timmars infusion efter detsamma. Detta är emellertid inte prövat i någon studie och säkerhetsaspekterna är inte klarlagda.

Lärdomarna hittills i samband med abciximab-behandling är att heparindoserna skall hållas låga. Man rekommenderar doser så att ACT ligger kring 200 under själva proceduren och man rekommenderar ingen efterföljande heparininfusion.

En speciell situation är när man redan givit full dos heparin och har ACT >300 sek och sedan drabbas av komplikation som gör att man vill ge abcixi-

mab. Man kan då överväga att ge protamin, efter det att abciximab är givet, och neutralisera så mycket heparin att ACT hamnar kring 200 sek.

Två andra glykoprotein IIb/IIIa-receptorhämmare har testats i samband med PCI. I RESTORE-studien provades tirofiban med signifikant effekt första dagarna men efter 30 dagar inte längre några signifikanta skillnader mellan behandling och placebo (25). Likaså sågs trend i positiv favör för en annan hämmare, eptifibatid, som studerades i IMPACT-studien (26).

Huruvida det verkligen finns en skillnad mellan abciximab å ena sidan och övriga hämmare å den andra, eller om man har en klasseffekt, är på basen av hittills begränsat antal utförda studier för tidigt att säga.

### Trombolys i samband med PCI

Med trombotiska inslag i akuta procedurrelaterade komplikationer föll det sig naturligt att prova tillägg av fibrinolytiska agens i samband med PCI. Under 80-talet rapporterades ett flertal observationer som indikerade vinster med denna typ av behandling. Det hela ledde fram till TAUSA-studien som, tvärtom mot vad man förväntade sig, fann att andelen komplikationer ökade om fibrinolys rutinmässigt gavs via styrkatetern (27). Detta hindrar inte att tillförsel av lokal fibrinolys hos enstaka patienter med trombotisk komplikation under PCI kan vara av värde. Förslagsvis kan då ges 20 mg t-PA eller 500 000 E urokinas i långsam lokal injektion (över flera tiotals minuter.) Med den dokumenterade effekten av GP IIb/IIIa-hämmare torde dock lokal fibrinolys ha spelat ut sin roll.

*Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin***Val av kontrastmedel**

Kontrastmedel som används i samband med interventioner har effekter på olika cellsystem, såväl endotel som blodkroppar. Man har noterat att framför allt joniska medel skulle ha antikoagulativa egenskaper som icke-joniska medel saknar. I flera publikationer har man därför förespråkat joniska kontrastmedel som rutin i samband med koronara interventioner (28, 29). I en nyligen genomförd randomiserad studie mellan iodixanol (icke-joniskt) och ioxaglat (joniskt) fann man emellertid ingen skillnad beträffande kliniska händelser (Bertrand et al., VIP-studien, presenterad vid AHA 1998). Det finns därför idag inga starka skäl att ur trombosynvinkel välja det ena medlet framför det andra.

**Antitrombotisk behandling efter stentläggning**

1986 infördes en teknik med inläggande av endoluminala kärilproteser, stentar, med hjälp av ballongkater. Tekniken visade sig snart användbar för att komma tillräta med akuta dissektioner med hotande kärilavstängning. Senare har stent vistats minska restenoser efter dilatation av korta stenoser i proximala kärilsegment. Hittills har stentar tillverkats av metall, framför allt rostfritt stål, men även tantalum. De har varit formade som nät som appliceras mot kärilväggen. Detta främmande material har varit trombogent och stentocklusioner har varit ett problem. I ett större material insamlat 1992-1997 noterades allvarliga komplikationer inom 30 dagar hos 3,6% av behandlade patienter (30). När stentocklusion inträffar leder den ofta till en stor infarkt och mortaliteten är i efterförloppet betydande. Så sent som 1995 rekommenderades därför en kombination av ASA, dextran, heparin och efterföljande kumarinderivat till alla patienter som erhållit stent (31). Med denna rutin blev blödningskomplikationer och vårdtider emellertid ett problem.

En del av de trombotiska komplikationerna kan ha berott på att stentarna inte deponerades tillräcklig noggrant i kärilväggen, så att lösa stenttrådar kom att hänga in i lumen, orsaka turbulent flöde och bidra till intramural trombbildning. Man började applicera högre tryck vid stentleverans och även styra depositionen med hjälp av intravaskulärt ultraljud (32). Samtidigt började man att tillämpa en starkt förenklad antitrombotisk regim med ASA och tillägg av tiklopidin, med goda resultat. Randomiserade studier har sedan visat att kombinationen ASA+tiklopidin ger färre komplikationer än konventionell antikoagulation, samtidigt som vårdtider kan förkortas och omhändertagandet av patienterna blir lättare (33). I ISAR-studien drabbades 6,2% av död, hjärtinfarkt eller ny revaskularisering inom 30

dagar efter stentläggning och efterföljande antikoagulation, jämfört med 1,6% om tiklopidin+ASA ( $p=0,01$ ) (34). Även blödningskomplikationerna var vanligare efter antikoagulation – 6,5% vs 0 ( $p<0,001$ ).

Nu senast har Benetsent II-studien redovisat mycket låga komplikationssiffror med hepariniserade stent och reducerad dos tiklopidin (250 mg x 1) i kombination med ASA (35).

Biverkningar, framför allt risken för neutropeni, av tiklopidin utgör ett bekymmer och kräver regelbundna blodprovstagningar under behandlingen. Nyligen har i CLASSIC-studien (Bertrand et al., redovisad vid ACC, Mars 1999) visats att den närbesläktade substansen klopidogrel är lika säker som tiklopidin beträffande kardiovaskulära händelser, men med betydligt färre biverkningar. Risken för hematologiska biverkningar är med klopidogrel mycket låg och någon rutinmässig monitorering av hematologiska prover anses inte nödvändig.

Det tycks alltså som om trombocythämning är av stor betydelse just vid stentläggning. I denna situation har under det senaste året presenterats resultaten från EPISTENT-studien som undersökt effekterna av abciximab-behandling i samband med stentning (36). Man kunde visa att kombinationen stent+abciximab gav färre dödsfall och Q-vågsinfarkter under 30 dagar (3,0%) jämfört med ballongdilatation+abciximab (4,7%) respektive stent+placebo (7,8%) ( $p<0,001$ ). Effekterna har kvarstått under längre tids uppföljning och denna studie är den första som visat att abciximab reducerar mortaliteten under ett år efter PCI med stent. Särskilt stora har effekterna varit hos diabetiker som annars har ett sämre utfall efter PCI än icke-diabetiker (37). Efter sex månader hade 6,2% av diabetikerna drabbats av död eller hjärtinfarkt om de behandlades med abciximab+stent jämfört med 12,7% om behandling med placebo+stent.

**Antitrombotisk behandling i samband med infarkt-PCI**

Infarkt-PCI är alltid att betrakta som högriskingrepp, med bakomliggande plackruptur och färsk mural trombos. Analys av data från EPIC-studien och den nyligen genomförda RAPPORT-studien talar för att GP IIb/IIIa-hämmare är särskilt värdefulla i denna situation (38). Annars är behandlingsprinciperna desamma som för PCI för angina pectoris, fränsett att man på lösa grunder rekommenderar heparininfusion under 48 timmar om man ej ger abciximab. Man hade initialt farhågor att det främmande trombogena stentmaterialet skulle vara särskilt deletärt i samband med PCI med sannolikt färskt trombosinslag, som vid akut hjärtinfarkt. Det

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

förefaller dock som om det återställda laminära flödets betydelse här överväger och stentning tycks snarare minska antalet trombotiska ocklusioner.

### Blödningsproblem

Med allt intensivare antitrombotisk behandling till svårt sjuka patienter med multipla riskfaktorer och som genomgår invasiva ingrepp är det inte underligt att blödningar ibland blir ett problem. Sängläget kan i sig bli problem i samband med riklig vätsketillförsel och efterföljande miktionsproblem, till vilka atropintillförsel under ingreppet kan bidra. Sättande av KAD är en inte ovanlig källa till blödningar om man samtidigt behandlar med GP IIb/IIIa-hämmare. Även stressulcus är en realitet, särskilt i infarktsituationen. I en studie från Ann Arbor fann man att av 628 PCI-ingrepp ledde 8,9% till blodtransfusion, av vilka emellertid 64% retrospektivt bedömdes som inadekvata (39). Man betonade vikten av ordentliga guidelines. Man bör även ha i minnet att Hb "normalt" faller med 5-15% under en PCI till följd av dels blodförluster under kateteriseringen, men dels även beroende på ändringar av plasmavolymen till följd av nitroglycerintillförsel, osmotiska kontrasteffekter och vätsketillförsel under och efter ingreppet (41).

### Sammanfattning

Adekvat antitrombotisk behandling är viktig för undvikande av komplikationer i samband med perkutan koronar angioplastik, med eller utan samtidig stentinläggning. Behandlingen vilar dels på trombocythämning, med ASA som bas, med tillägg av tienopyridinderivat (klopidogrel alternativt tiklopidin) eller glykoprotein IIb/IIIa-hämmare alltefter risk för trombotiska komplikationer. Dessutom bör ges antikoagulation med heparin med måttlig till hög behandlingsintensitet styrd efter ACT. Se Faktaruta.

### Faktaruta. Antitrombotisk behandling i samband med PCI

#### 1. Trombocythämning

ASA Till alla som inte har ASA-överkänslighet-75mg/dag om kronisk ASA-behandling före ingreppet  
320 mg före ingreppet om ej tidigare behandlad

Klopidogrel om ASA-överkänslighet  
Som tillägg om stentimplantation  
300 mg som laddningsdos insatt inom 6 timmar efter ingreppet, underhållsdos 75 mg x 1. Behandlingsduration 28-30 dagar, längre om enda trombocythämmare

Tiklopidin alternativ om ASA-överkänslighet  
Efter stentinläggning i kombination med ASA  
250 mg x 2, med start helst dagen före PCI, duration 30 dagar  
Kontroll av Hb, Tpk, LPK och Diff var 14e dag under behandlingen

GP IIb/IIIa-receptorhämmare  
I samband med infarkt-PCI  
Om PCI med synlig trombos eller refraktär instabil angina  
På vida indikationer om diabetes mellitus

Kan sättas in upp till 24 timmar före ingrepp på refraktär instabil angina Doser enligt tillverkarens rekommendationer

#### 2. Antikoagulation

##### Under ingrepp

a) Abciximab planeras ej  
Heparin 10 000-15 000 E enl kroppsvikt  
Justera så att ACT >300 sek

b) Abciximab planeras  
Heparin max 75 E/kg. Sikta på ACT cirka 200 sek  
Ingen efterföljande heparininfusion

##### Efter ingrepp

Ingen rutinmässig heparininfusion, och aldrig om abciximab givits  
Kan ges om stor risk för trombos om abciximab ej givits

LMWH kan vara alternativ som efterbehandling

*Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

## Referenser

1. Detre KM, Holmes DR, Holubkov R, Cowley MJ, Bourassa MG, Faxon DP et al. Incidence and consequences of periprocedural occlusion: The 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood institute percutaneous transluminal coronary angioplasty registry. *Circulation* 1990;82:739-50.
2. Berck BC, Taubman MB, Cragoe EJ, Fenton JW, Griendling KK. Thrombin-stimulated events in cultured vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1990;265:17334-40.
3. Cunningham DD, Farrell DH. Thrombin interactions with cultured fibroblasts: relationship to mitogenic stimulation. *Ann N Y Acad Sci* 1986;485:240-8.
4. Chesebro J, Badimon L, Fuster V. Importance of anti-thrombin therapy during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:96B-100B.
5. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PCI: Assessment using activated clotting times. *Cath Card Diagn* 1989;18:206-9.
6. Laskey MAL, Deutsch E, Barnathan E, Laskey WK. Influence of heparin therapy on percutaneous transluminal angioplasty outcome in unstable angina. *Am J Cardiol* 1990;65:1425-9.
7. Blumenthal RS, Wolff MR, Resar JR, Coombs VJ, Brinker JA. Preprocedural anticoagulation does not reduce angioplasty heparin requirements. *Am Heart J* 1993;125:1221-5.
8. Grip L, Hellekant Ch, Herzfeld I, Malmberg K, Svane B, Szamosi A, Velander M, Rydén L. Coronary angioplasty in patients with unstable angina; with special reference to preceding treatment with antithrombin III and heparin. *Clin Appl Thromb/Hemost* 1996;2:107-15.
9. Friedman HZ, Cragg DR, Glazier SM, Ganadharan V, Marsalese DL, Schreiber TL et al. Randomized prospective evaluation of prolonged versus abbreviated intravenous heparin therapy after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1214-9.
10. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ et al. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: In-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial.
11. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990;86:385-91.
12. Karsch KR et al. LMWH in prevention of restenosis after PCI, the Reduce Trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1437-43.
13. Sarembock IJ, Gertz SD, Gimple LW, Owen RM, Powers ER, Roberts WC. Effectiveness of recombinant desulphatohirudin (CGP 39393) in reducing restenosis after balloon angioplasty of atherosclerotic femoral arteries in rabbits. *Circulation* 1991;84:232-43.
14. Walters TK, Gorog DA, Wood RFM. Thrombin generation following arterial injury is a critical initiating event in the pathogenesis of the proliferative stages of the atherosclerotic process. *J Vasc Res* 1994;31:173-7.
15. Serruys PW, Herrman JPR, Simon R, Rutsch W, Bode C, Laarman GJ et al. Comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1995;333:357-63.
16. Bittl JA, Strony J, Brinker JA et al. Treatment with bivalirudin (hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *N Engl J Med* 1995;333:764-9.
17. Gallo R, Padurean A, Toschi V, Bichler J, Fallon T, Chesebro JH et al. Prolonged thrombin inhibition reduces restenosis after balloon angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation* 1998;97:581-8.
18. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988;318:1714-9.
19. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, Laskey WK, Kelavand JP, Kussmaul WG et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 1987;76:125-34.
20. Lembo NJ, Black AJR, Roubin GS et al. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;65:422-6.
21. The EPIC investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
22. The EPIC investigator group. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin  $\beta_3$  blockade with percutaneous coronary intervention.
23. The EpiLog Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
24. The Capture investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
25. The Restore investigators. The effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
26. Zidar JP, Kruse KR, Thel et al. Integrilin for emergency coronary artery stenting (abstr.) *J Am Coll Cardiol* 1996;27:138A.
27. Ambrose JA, Almeida OD, Sharma SK, Torre SR, Marmur JD, Israel DH et al. Adjunctive thrombolytic therapy during angioplasty for ischemic rest angina: Result of the TAUSA trial. *Circulation* 1994;90:69-77.
28. Piessens JH, Stammen F, Vrolix MC et al. Effects of an ionic versus a nonionic low osmolar contrast agent of the

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

- thrombotic complications of coronary angioplasty. *Cathet Cardiocase Diagn* 1993;28:99-105.
29. Grines CL, Schreiber TL, Savas V et al. A randomised trial of low osmolar ionic versus nonionic contrast media in patients with myocardial infarction or unstable angina undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1381-6.
  30. Schülen H, Kastrati A, Dirschinger J et al. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. *Circulation* 1998;98:104-11.
  31. Popma JJ, Collier BS, Ohman EM et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. *Chest* 1995;108(suppl):486S-501S.
  32. Colombo A, Hall P, Nakamura S et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
  33. Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: The full anticoagulation versus aspirin and tiklopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597-1603.
  34. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
  35. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352:673-81.
  36. The EPISTENT investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
  37. Lincoff AM, Tcheng JE, Cabot CF et al. Marked benefit in diabetic patients treated with stent and abciximab combination: 6 month outcome of the EPISTENT trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(SupplA):34A.
  38. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:734-41.
  39. Moscucci M, Ricciardi M, Eagle KA, Kline E, Bates ER, Werns SW et al. Frequency, predictors, and appropriateness of blood transfusion after percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 1998;81:702-7.
  40. Jauch W, Kurnik PB, Hanlon SJ, Siegel JE, Matthai WH. Expected hemoglobin decrease following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1997;80:71-4.

## Tromboshämning vid stabil kranskärlssjukdom

STEEN JUUL-MÖLLER

Med stabil kranskärlssjukdom avses primärt stabil angina pectoris, där tromboshämning är en sekundärprofylaktisk behandling. Då definitionen på stabil kranskärlssjukdom även inkluderar tyst myokardischemi, kommer primärprofylaktisk behandling kort att beröras.

Tromboshämmande behandling vid stabil kranskärlssjukdom omfattar i första hand behandling med ASA (Acetylic Salicylic Acid, acetylsalicylsyra), men i vissa fall kan möjligen även behandling med klopidogrel, tiklopidin eller warfarin användas. Det finns dock inga studier på gruppen av patienter med stabil angina pectoris med dessa läkemedel, men undersökningar av patienter som haft hjärtinfarkt eller har ökad risk för hjärtinfarkt antyder att en positiv effekt borde finnas även vid behandling av patienter med stabil angina pectoris.

### ASA vid stabil angina pectoris

Behandling med ASA vid stabil angina pectoris ges i sekundärpreventivt syfte för att reducera risken för

hjärtinfarkt och inte i kurativt syfte beträffande aktuell kranskärlssjukdom. Behandlingen har inte i någon studie visats påverka anginasymtomen.

Även om trombocythyperreaktivitet inte ingår i raden av riskfaktorer för hjärtinfarkt, har reduktion av trombocyttaggregationen med ASA visats reducera risken för denna komplikation hos patienter med stabil angina pectoris.

Dessutom är ökad trombininducerad trombocyttaggregation starkt korrelerad till angiografiskt dokumenterad sjukdomsprogression och en ökad risk för sjukdomskomplikationer.

Patienter med stabil angina pectoris som redan har haft en hjärtinfarkt har särskilt hög risk för kardiovaskulära komplikationer och död.

En översikt över 25 av de tidigaste studierna av trombocythämmande behandlingseffekt omfattande cirka 29 000 patienter rapporterades 1988 av Antiplatelet Trialists' Collaboration (1). Man konkluderade att trombocythämmande behandling reducerade kärlrelaterad dödlighet med 15% och icke-fatal stroke eller hjärtinfarkt med 30%.

Samma grupp rapporterade 1994 en uppdaterad översikt omfattande fler än 145 prövningar med fler än 100 000 patienter (2). Gruppen konkluderade att

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

resultaten från den första rapporten fortfarande var giltiga med 1/3 reduktion i icke-dödlig kärlrelaterad sjukdom och 1/6 reduktion i kärlrelaterad mortalitet.

Trots hög prevalens av stabil angina pectoris har det endast genomförts tre randomiserade, prospektiva studier med dubbelblind teknik för att visa effekten av ASA-behandling hos patienter med stabil angina pectoris.

En subgruppsanalys av Physicians' Health Study (3) omfattar 333 patienter med stabil angina pectoris. Efter fyra års behandling med antingen placebo eller 325 mg ASA fann man en 50% reduktion av förekomsten av icke-dödliga förstagångshjärtinfarkter ( $p < 0,019$ ). Alla dödliga hjärtinfarkter (fyra stycken) fanns i placebogruppen. Av de 13 stroke som inträffade, skedde elva i gruppen med ASA-behandlade patienter.

I en annan studie (4) undersöktes effekten av kombinationen ASA och dipyridamol versus placebo vid behandling av 370 patienter under en femårsperiod. Man fann en 2/3 reduktion av förekomsten av hjärtinfarkt ( $p = 0,0007$ ) i behandlingsgruppen samt en tendens till minskning av angiografiskt konfirmerade kranskärlslesioner (30% versus 21%,  $p = 0,06$ ).

En tredje undersökning är Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) (5). Detta är den enda som endast värderar ett antitrombotiskt läkemedel (75 mg ASA) mot placebo och som har planerats med tillräcklig statistisk power för att kunna värdera behandlingseffekten beträffande hjärtinfarkt. Under 50 månaders tid behandlades 2 035 patienter med antingen ASA eller placebo. Undersökningen var dubbelblind, randomiserad och prospektiv. För att minimera risken för confounding-effekt av additiv anginabehandling, behandlades samtliga patienter med samma betablockerare (sotalol). Patienter som behandlades med ASA hade en 34% riskreduktion beträffande hjärtinfarkt och plötslig död (95% konfidensintervall: 24-49%,  $p = 0,003$ ) (Fig 1).

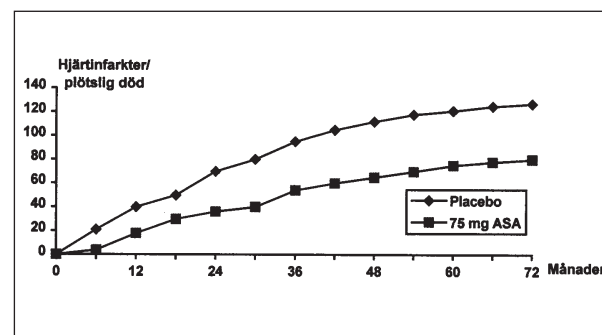


Fig 1. Utfall av SAPAT-studien

Dessutom visade undersökningen att behandling av 1 000 patienter med stabil angina pectoris förhindrade 51 allvarliga kardiovaskulära händelser under 50 månader, en effekt som är cirka tio gånger högre än man har sett i primärpreventionsundersökningar. Subgruppsanalys visade att effekten är särskilt uttalad hos patienter med diabetes mellitus (Typ 2: 50% riskreduktion). Effekten av ASA var oberoende av kön och ålder. Allvarliga blödningar ökade inte i behandlingsgruppen (0,02% versus 0,01% under 50 månader). Av dessa var hälften gastrointestinala blödningar. Av de 209 patienter som avslutade behandlingen på grund av biverkningar fanns 109 i ASA-gruppen och 100 i placebogruppen.

Totalt var risken för stroke (ischemisk och hemorragisk) 25% lägre i ASA-gruppen ( $p = 0,2$ ). Mortaliteten var 22% lägre i ASA-gruppen ( $p = 0,1$ ).

Det kan konkluderas att ASA i doseringen 75-325 mg reducerar risken för hjärtinfarkt med minst 1/3 och behandlingen förefaller även minska mortaliteten. Även risken för stroke förefaller vara lägre i ASA-gruppen. Denna behandlingseffekt uppnås utan ökad risk för biverkningar. Alla patienter med stabil angina pectoris bör således – om inte kontraindikationer föreligger – behandlas med (minst) 75 mg ASA per dag.

### ASA som primärpreventivt läkemedel

ASA-effekten vid behandling av friska personer vad avser minskning av risken för hjärtinfarkt har undersökts i två studier. Den ena studien (6) utfördes bland manliga brittiska läkare. Den var inte dubbelblind, doseringen var 500 mg ASA, och referensgruppen ombads endast undvika ta läkemedel innehållande ASA. Studien visade ingen effekt.

Den andra studien (3) omfattade 22 071 till synes friska manliga läkare från USA som under fyra års tid antingen behandlades med 325 mg ASA eller placebo. Som redan nämnts hade 333 läkare med stabil angina pectoris inkluderats av misstag. Minskningen i hjärtinfarktförekomsten var 56% (95% konfidensintervall 45-70%,  $p < 0,00001$ ), men effekten förekom endast hos dem som var 50 år gamla eller äldre. En tendens till ökad risk för stroke konstaterades (22% extra risk, 95% konfidensintervall 93-160%,  $p = 0,15$ ). Denna risk orsakades primärt av ökad risk för hemorragisk stroke (214% extra risk, 95% konfidensintervall 96-477%,  $p = 0,06$ ).

Konklusionen man kan dra av denna studie är att endast om grundrisken för hjärtinfarkt överstiger en viss nivå är det rimligt att behandla med ASA i primärprofylaktiskt syfte. Hur hög risken för hjärtinfarkt måste vara i behandlingsgruppen är emellertid ännu inte definierat.

*Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

Någon fast rekommendation för ASA-behandling i primärprofylaktiskt syfte kan därför inte ges för närvarande.

**Referenser**

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet therapy. *BMJ* 1988;296:320-31.
2. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. *BMJ* 1994;308:81-106.
3. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
4. Chesebro JH, Webster MWI, Zoldhelyi P et al. Anti-thrombotic therapy and progression of coronary artery disease. Antiplatelet versus antithrombins. *Circulation* 1992;86:III-100-III-111.
5. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sörensen S, Ömblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421-5.
6. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;296:313-6.

## Antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer, klaffsjukdom och hjärtsvikt

JOHN GODTFREDSÉN

Denna artikel handlar om antitrombotisk prevention med vitamin-K-antagonister (warfarin) och ASA vid icke-valvulärt förmaksflimmer, reumatisk mitralisstenos, mitralisprolaps och klinisk hjärtinsufficiens.

### Icke-valvulärt förmaksflimmer

Sedan de senaste rekommendationerna från Läke-medelsverket 1992 (1) och Socialstyrelsen 1995 (2) har utvecklingen varit snabb med nya originaldata och många nationella och internationella guidelines och översikter (3-12) varav några är särskilt bra (5-9).

Härvid har flera indikationsområden klarlagts, medan det på andra områden fortfarande är nödvändigt med en pragmatisk tolkning av tillgängliga bästa evidens.

Förmaksflimmer är ett symtom, oftast med annan underliggande kardiell patologi och alltid med elektrofysiologisk eller morfologisk arteriell patologi (13).

Förmaksflimret presenterar sig kliniskt i olika typer och stadier: Akut (transient), persisterande (paroxysmalt) och permanent (kroniskt), varje typ med sin egen tromboemboliska riskprofil (10, 14). Då den tromboemboliska risken både är typ- och patientrelaterad kan en generell "kokbok" för tromboembolisk prevention inte rekommenderas.

Hörnstenen vid val av indikationer för antikoagulantabehandling är därför en individuell, fallbaserad värdering av riskfaktorer för att uppnå säker balans mellan den tromboemboliska risken och den uppskattade blödningsrisken som antitrombotisk behandling alltid innebär för patienten (6, 10, 11).

Erfarenheten visar att en kliniskt baserad gruppering med låg, medel och hög tromboembolisk risk är möjlig. Se Tabell I (8, 15).

**Tabell I. Risk for thromboembolic complications in any cardiac condition (15, 16)**

		Clinical examples in atrial fibrillation
Low	<2% per year	"Lone" AF; pts. <65 yrs. without RF; many pAF pts.
Medium	2-6% per year	Pts. >65 yrs. and/or pts. with ≥one RF
High*	>6% per year	Pts. with stroke or TIA; AF with mitral stenosis

\* in the AFI-study all upper 95% CI limits exceeded 6% (except in pts. <65 yr. w/o any RF)  
 RF = risk factor; pAF = paroxysmal atrial fibrillation; TIA = transitory ischemic attack

*Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

Tabell II visar den evidensbaserade tromboemboliska risken vid olika typer av förmaksflimmer (16-22) och anger basrisken för stroke i bakgrundspo-

pulationen. Den är cirka 0,3% i befolkningen och cirka 0,5% hos patienter över 60 år.

**Tabell II. Thromboembolic risk in the various stages of atrial fibrillation**

Type of AF	Annual risk %	References
Acute AF		
at spontaneous conversion	0.8%	19
Acute AF and Atrial Flutter		
at DC/drug conversion*	0.2-1.5%	20, 21
Persisting, paroxysmal AF	1.3-5.6%	17, 18
Permanent, chronic AF		
without risk factors	1.0%	16
with risk factors	3.0-8.0%	16
with previous TIA/stroke	12.0%	22
The annual risk of stroke in the background population	0.3%	40

\* with warfarin treatment

Blödningsrisken vid förmaksflimmer har undersökts i talrika studier. Några representativa studier visas i Tabell III (23-26), där det framgår att blödningsrisken i det verkliga kliniska livet är högre än i

publicerade studier, vilket medför problem, dels vid den individuella riskvärderingen och dels rörande organisationen av antitrombotiska preventiva strategier.

**Tabell III. Warfarin Bleedings, Annual Incidence in Atrial Fibrillation\***

Study	(ref.)	Total	Major bleeds	Intracranial	Fatal
AFI & EAFT trials	(23)	6-7%	1.3%	0.3%	0.4%
SPAF 2	(25)				
> 75 yrs.	-		4.2%	1.8%	1.6%
< 75 yrs.	-		1.7%	0.6%	0.3%
North Jutland 1997	(24)	-	5.6%	1.2%	0.7%
Hillerød study 1991	(26)	-	2.7%	0	0.3%

\* Risk factors for bleedings: INR >4; high blood pressure; severe comorbidity; high age

## Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

En förutsättning för att ägna sig åt kvalitetssäkrad antitrombotisk behandling är att enskilda kliniker monitorerar och uppdaterar antalet blödningskomplikationer (8). Skälet till detta är att en kritisk medicinsk, teknologisk värdering av antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer visar att marginalen mellan vinst och skada är mycket liten (27). Långtidsantikoagulantibehandling med hög kvalitet kräver att antalet (inklusive fatale och intracerebrala) blödningar inte överstiger 1,5% per år. Antikoagulantibehandling av förmaksflimmer fordrar samma låga blödningsnivå (28).

### Permanent kroniskt förmaksflimmer

AFI-studien (16) har gett den bästa tillgängliga evidensen för värdering av riskfaktorer hos patienter med förmaksflimmer utan antitrombotisk behandling (Tabell IV).

Den terapeutiska konsekvensen av detta är:

*Alla förmaksflimmerpatienter över 65 år med och utan riskfaktorer är kandidater för warfarinbehandling som primärprevention.*

**Tabell IV. Annual Incidence of Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation. Influence of Age and Risk Factors\* (1.236 control patients from the AFI study)**

Age, yrs.	Risk Factor	End-point (95% CI)	Absolute reduction with Warfarin
<65	none	1.0% (0.3-3.1)	0.0
	≥one	4.9% (3.0-8.1)	3.2%
65-75	none	4.3% (2.7-7.1)	3.2%
	≥one	5.7% (3.9-8.3)	4.0%
> 75	none	3.5% (1.6-7.7)	1.8%
	≥one	8.1% (4.7-13.9)	6.9%

\* History of: Hypertension, diabetes, prior stroke or TIA

Om patienten har haft en säker klinisk tromboembolisk komplikation är strokerisken mycket hög (10-12% per år), varför sekundärprevention med warfarin är obligatorisk i denna grupp (22). Med warfarinbehandling som primärprevention är den absoluta minskningen i primära effektmått (huvudsakligen stroke) 1,8-6,9% per år – medelvärde 3,8% – vilket motsvarar ett stroke mindre för varje 25 behandlade

patienter. (NNT = number needed to treat) se Tabell IV (16). Vid sekundärprevention är den absoluta minskningen ännu större – 8% – vilket motsvarar ett NNT på tolv patienter (22).

Tabell V och VI visar de aktuella rekommendationerna vid permanent kroniskt förmaksflimmer som stöds av både AHA och ESC (6, 8, 10, 12). Se Appendix.

**Tabell V. Antithrombotic Prophylaxis in Chronic Atrial Fibrillation. Patients WITHOUT any definite Risk Factors\***

"The difficult group"	age <65:	No treatment	(or ASA if in doubt)
	age 65-75:	Warfarin, or ASA 300 mg	(after full work/up & consider the patients' preference)
	age >75:	Warfarin, if:  ASA 300 mg	(no contraindications) (INR safely < 3.0) (good clinical control)  if otherwise

\* Risk Factors clinically: Any organic heart disease, hypertension, diabetes, prior TIA/stroke  
Risk Factors on Echo: LV dysfunction

*Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin***Tabell VI. Antithrombotic Prophylaxis in Chronic Atrial Fibrillation. Patients WITH any definite Risk Factor\***

any age:	Warfarin	(if no contraindications)
age >75:	Warfarin, but	(with caution: INR < 3.0; good control)
	ASA 300 mg	(if contraindications or poor control)

\* Risk Factors clinically: Any organic heart disease, hypertension, diabetes, prior TIA/stroke  
Risk Factors on Echo: LV dysfunction

Högriskpatienter kan definieras på olika sätt med kliniska och ekokardiografiska kriterier, Tabell VII (11). Lågriskpatienter är de som efter grundlig utredning inte har någon påvisad riskfaktor. I AFI-studien utgjorde lågriskpatienterna 17% (16).

I en färsk engelsk populationsundersökning kunde visas att mellan 41 och 61% av alla förmaksflimmerpatienter  $\geq 65$  år var högriskpatienter och skulle således ha nytta av antikoagulantibehandling (29). Samma undersökning visade att 30-40% av patienterna >75 år och 10% av patienterna i åldern 65-74 år hade irreversibla kontraindikationer för warfarinbehandling.

Antikoagulantibehandling på ovannämnda indikationer skall ligga på en INR-nivå motsvarande 2,0-3,0; den tromboemboliska risken stiger trefaldigt redan vid ett INR på 1,7 (30, 31).

**Persisterande, paroxysmalt förmaksflimmer (PAF) och ASA-behandling**

Många patienter med PAF har en låg tromboembolisk risk även om den kan variera från 1,3 till 5,6% per år (17, 19). Risken vid PAF är dock ej acceptabelt värderad i prospektiva studier. Det föreligger ett kliniskt relevant samband mellan PAF, låg tromboembolisk risk och möjligheten till ASA-behandling, vilket framgår av Tabell VIII där andelen av PAF-patienter i de ingående studierna varierar från 0% i AFASAK 2 (32) till 12% i AFI (16) och till 28% i SPAF 3 (33) och SIFA (34), medan den länge efterlängta PATAF-studien (35) har en okänd andel patienter med PAF.

**Tabell VII. Risk Stratification Schemes for Patients with Atrial Fibrillation and Increased Stroke Risk**

AFI study (16)	SPAF study (33)	ACCP 1995 (41)
Previous stroke or TIA	Previous stroke or TIA	Previous stroke or TIA
LV dysfunction (echo)	LV fractional shortening < 25% or recent CHF	Heart failure or coronary artery disease
Previous hypertension	Current SBP >160 mm Hg	Previous hypertension
Increasing age	Women >75 yrs. of age	Age >75 yrs.
Diabetes		Diabetes

Tabell VIII. Annual Event % in Low-risk and High-risk Patients. Comparison between recent studies.

	Low-risk	High-risk
AFI study 1994 (16)		
Placebo	1.0%	4.8%
Targeted Warfarin	1.0%	1.7%
SPAF 3 study 1996 (33)		
Low dose warfarin/ASA	-	7.9%
Targeted Warfarin	-	1.9%
ASA 325 mg 1998 (37)	2.2%	-
SIFA study 1997 (32)		
Indobufen	-	10.6%
Targeted Warfarin	-	9.0%
AFASAK 2 study 1998 (32)		
All regimens incl. ASA	1.7%	3.4%
Targeted Warfarin	1.1%	2.9%
PATAF study 1998 (35)		
ASA 150 mg	2.0%	10.0%
Warfarin INR 2.5-3.5	2.0%	-
Warfarin INR 1.1-1.6	2.0%	10.0%

Distinktionen mellan PAF och permanent, kroniskt förmaksflimmer är klart mindre viktig än distinktionen mellan hög- och lågriskpatienter. De sistnämnda har under behandling med ASA en tromboembolisk risk på endast 1,7-2,2% per år (Tabell IV), vilket knappast kan minskas ytterligare med warfarinbehandling med hänsyn till blödningsrisken (5, 11). Individuell riskfaktorvärdering skall baseras på både kliniska och ekokardiografiska variabler och denna gäller både PAF-patienter och patienter med kroniskt förmaksflimmer (18, 36, 37). Den antitrombotiska effekten av ASA har värderats i en metaanalys på individuella patientdata från AFASAK, SPAF 1 och EAFT-studien (38). Den relativa riskreduktionen vid primär och sekundär prevention med ASA är bara 21% (95% konfidensintervall 0-38%), vilket motsvarar maximalt hälften av warfarins effekt (68%, 95% konfidensintervall 50-79%) (16).

Lågriskpatienter (i ASA-behandling) skall vid uppföljning omvärderas med hänsyn till tillkomst av tromboemboliska riskfaktorer, vilka skulle medföra en förändring till egentlig antikoagulationsbehandling med warfarin (11). På motsvarande sätt skall patienter med lång tids warfarinbehandling omvärderas med lämpliga intervall avseende tillkomst av kontraindikation och därmed ändring till ASA-behandling (8).

#### Lågdoswarfarin

För att försöka minska blödningsrisken har man i nya studier provat en regim med fixerad lågdos, warfarin (32, 33), men resultaten visar att en INR-nivå under 2,0 är otillräcklig för säker tromboembolisk prevention och denna strategi kan därför inte anses vara kliniskt acceptabel (39). Inte heller en kombination av lågdoswarfarin med ASA erbjuder någon fördel framför ASA enbart (11).

#### Akut (transient) förmaksflimmer och DC-konvertering (Tabell II)

Förmaksflimmer betecknas som akut när varaktigheten med stor sannolikhet inte överstiger 48 timmar och där sinusrytm kan etableras omedelbart, antingen spontant eller efter elektrisk eller farmakologisk konvertering (14). En observationsstudie visar att den tromboemboliska risken i denna situation är 0,8% per år (19).

Vid elektiv DC-konvertering under stabil warfarinbehandling är risken bara 0,2-0,5% per år (20, 21) men det skall understrykas att prospektiva randomiserade undersökningar saknas. Användning av transesofageal ekokardiografi för riskstratifiering av akuta patienter kan ännu inte rekommenderas som klinisk rutin (20).

*Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

Ovanstående tolkas för praktiskt kliniskt bruk således:

Om akut förmaksflimmer eller förmaksfladder med säkerhet har varat <48 timmar kan omedelbar elkonvertering till sinusrytm genomföras utan warfarinbehandling. Vid samtidig betydande hjärtinsufficiens och kraftig diuretisk behandling rekommenderas heparinbehandling (5).

*För elektiv DC-konvertering skall patienten med warfarin behandlas i 3-4 veckor till stabil INR-nivå 2,0-3,0 och warfarin skall fortsättas i fyra veckor efter elkonvertering eller till dess stabil sinusrytm tycks ha uppnåtts (1, 8).*

### Antitrombotisk behandling vid klaffsjukdom

Riskfaktorer för systemisk tromboemboli vid hjärtklaffsjukdom är

- Hög ålder
- Nedsatt hjärtminutvolym
- Förstorat vänster förmak >50 mm
- Patienter över 30 år med mitralisstenos (också vid sinusrytm)
- Uppkomst av förmaksflimmer eller funktionell förmaksparalys (elektrisk sinusrytm)
- Tidigare systemisk tromboemboli
- Mekanisk klaffprotes

Indikationer för antitrombotisk prevention med warfarin är (8, 42):

- Alla patienter med paroxysmalt eller kroniskt förmaksflimmer
- Reumatiskt klaffel med stort vänster förmak, uttalad mitralisstenos, mitralisinsufficiens med stort vänster förmak eller nedsatt cardiac output oavsett sinusrytm
- Alla patienter med tidigare tromboemboli
- Bioprotoser med förmaksflimmer, dilaterade vänster förmak och kammare samt hjärtinsufficiens
- Patienter med mekaniska klaffprotoser

INR-nivå vid nativa klaffar plus med eller utan förmaksflimmer 2,0-3,0.

INR-nivå vid mekaniska klaffprotoser:

- Høgtrombogene INR 3,0-4,5
- Lågtrombogene INR 3,0-3,5 (mitralis) och 2,5-3,0 (aorta)
- Eventuellt tillägg av 100 mg ASA vid recidivembolier

Mitralisprolaps: Warfarin är bara indicerat vid samtidigt förmaksflimmer, annars är ASA indicerat (särskilt efter TIA) (42).

### Antitrombotisk behandling vid nedsatt vänsterkammarmfunktion och klinisk hjärtsvikt

Frekvensen av tromboemboli – särskilt stroke – vid hjärtinsufficiens och tillstånd med nedsatt vänsterkammarejektionsfraktion är mycket varierande och tillgängliga data bygger uteslutande på retrospektiva observationsstudier som antyder en bättre prognos hos antikoagulerade patienter (43). Den årliga incidensen av stroke i de senaste årens mycket stora hjärtinsufficiensstudier (V-HeFT, CONSENSUS, SOLAD, SAVE, AIRE, TRANCE) var 1,2-4,6% med en tendens till högre risk vid svårare hjärtsvikt och sämre kammarmfunktion (44).

I dessa studier hade mellan 6 och 50% av patienterna förmaksflimmer och antikoagulantibehandlingen var varken systematiskt eller prospektivt övervägd. Hos patienter med förmaksflimmer och hjärtsvikt är det indikation för warfarin enligt samma riktlinjer som vid förmaksflimmer utan hjärtsvikt medan hjärtsvikt i sig inte är en rutinmässig indikation för warfarinbehandling (44). Detta synsätt stöds av ESCs officiella riktlinjer från 1997 (45). Andra anser att warfarin är indicerat hos patienter efter hjärtinfarkt med vänsterkammare-EF <40% oavsett samtidig klinisk hjärtsvikt eller förmaksflimmer och oavsett att prospektiva studier saknas (46).

ASA-behandling vid klinisk hjärtsvikt som samtidigt behandlas med ACE-hämmare är problematisk och kan inte rekommenderas (47, 44).

Prospektiva studier om detta problem pågår.

#### Viktiga fakta vid antitrombotisk behandling

- Individuell riskfaktorbedömning vid förmaksflimmer före warfarinbehandling är essentiell
- Alla förmaksflimmerpatienter >65 år är kandidater till warfarinbehandling
- Lågriskförmaksflimmerpatienter och patienter med paroxysmalt förmaksflimmer kan behandlas med ASA
- Lågdoswarfarin vid förmaksflimmer är inte acceptabelt, INR skall vara 2,0-3,0
- Hjärtsvikt är inte indikation för rutinmässig warfarinbehandling

### Referenser

För fullständig referenslista se Läkemiddelsverkets hemsida [www.mpa.se](http://www.mpa.se)

5. Cleland JGF, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eu Heart J* 1996;17: 74-81.
6. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93:1262-77.
8. Godtfredsen J, Hansen MS, Husted SE, Hjelms E, Jespersen J. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme. En rapport udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Kemi. *Ugeskr Læger* 1997; 159:Supplement nr 5.
9. Singer DE. Anticoagulation to prevent stroke in atrial fibrillation and its implications for managed care. *Am J Cardiol* 1998;81(5A):35C-40C.
10. Lévy S, Breithard G, Campbell RWF, Camm AJ, Dautbert JC et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eu Heart J* 1998;19:1294-1320.
11. Albers GW. Choice of antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. Warfarin, aspirin or both? *Arch Intern Med* 1998;158:1487-90.
16. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154: 1449-57.
18. Aboaf AP, Wolf PS. Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. *Arch Intern Med* 1996;156:362-7.
23. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P. Blødningskomplikationer til peroral antikoagulationsbehandling. *Nord Med* 1995;110:114-8.
27. Green CJ, Hadorn DC, Bassett K, Kazanjian A. Anticoagulation in chronic nonvalvular atrial fibrillation: a critical appraisal and meta-analysis. *Can J Cardiol* 1997;13:811-15.
41. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995;108:352S-9S.
42. Gohlke-Bärwolf C, Acar J, Oakley C, Butchart E, Burckhardt D et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995;16: 320-30.
44. Cleland JGF. Anticoagulant and antiplatelet therapy in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:276-87.

*Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin*

Appendix

Rekommendationer om antikoagulansbehandling vid förmaksflimmer

**American Heart Association (Prystowsky & al. 1996)**

- den totala, cerebrala tromboemboliska risken är cirka 7% per år (inkl tysta infarkter)
- risk-stratifiering är "a crucial determinant of optimal thromboembolic prevention"

**Rekommendationer:**

*Primärprevention:*

- |           |  |
|-----------|--|
| Låg risk. | (<65 år): ASA 75-325 mg + uppföljning med hänsyn till utveckling av riskfaktorer                               |
| Hög risk. | (65-75 år utan kontraindikationer): Warfarin<br>>75 år: Frekvent INR-kontroll<br>(med kontraindikationer): ASA |

Sekundärprevention: Warfarin, om inga kontraindikationer  
ASA, bara vid kontraindikationer

**European Society of Cardiology (Lévy & al. 1998)**

- total tromboembolisk risk vid icke valvulärt förmaksflimmer: cirka 5% per år
- risk-benefit evaluering för varje patient individuellt
- INR 2,0-3,0

**Rekommendationer**

*Patientselektion till warfarin:* ålder >65 år  
anamnestisk hypertension, AMI, DM,  
CHF/LV dysfunktion eller  
tidigare stroke/TCI; stort LA eller LA- "smoke"/tromb

*Patientselektion till ASA:* bara lågriskpatient  
bara vid kontraindikationer för warfarin

Patienter med paroxysmalt förmaksflimmer behandlas utifrån samma riskevalueringsprinciper.

