

Behandlingsrekommendation

Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

Trombosbildning är en viktig komplikation vid ett flertal hjärtsjukdomar och kan leda till mycket allvarliga skador såsom hjärtinfarkt och hjärninfarkt. Under de senaste åren har flera nya läkemedel tillkommit som motverkar uppkomst av respektive löser upp tromboser. Stora studier har slutförts som påvisar värdet av behandling med såväl de gamla som nya läkemedlen. Av dessa skäl genomförde Läkemedelsverket en workshop om tromboshämmande behandling inom kardiologin i november 1998 i samarbete med Statens legemiddelkontroll i Norge för att utarbeta behandlingsrekommendationer.

I rekommendationerna ges inledningsvis en översikt om de aktuella läkemedlen, varefter följer rekommendationer om deras användning inom följande områden av kardiologin:

- Stabil angina pectoris
- Instabil kranskärlssjukdom
- Hjärtinfarkt
- Perkutan Coronar Intervention (PCI)
- Förmaksflimmer

LÄKEMEDELSÖVERSIKT

De aktuella läkemedlen kan indelas i tre grupper:

- Trombocythämmande läkemedel
- Koagulationshämmande läkemedel
- Fibrinolytiska (trombolytiska) läkemedel

Nedan följer en kort översikt över godkända läkemedels egenskaper. Deras antitrombotiska effekter vid olika sjukdomstillstånd framgår under respektive sjukdom. Godkända indikationer för läkemedlen framgår av produktresumé och FASS. För samtliga läkemedel föreligger en blödningsrisk som ökar om två eller flera kombineras.

Trombocythämmande läkemedel

Hämmare av cyklooxygenas

Acetylsalicylsyra

Verkningsmekanism

Verkningsmekanism

Hämning av tromboxansyntesen genom irreversibel hämning av cyklooxygenas 1 (COX 1). Detta motverkar en viktig förstärkningsmekanism i trombocyt- aggregationen och leder till en moderat hämning av aggregationen. Den trombocythämmande effekten avtar med 10-15%/dag efter utsättning.

Dosering

I allmänhet bör behandlingen i akutsituationer inledas med en oral startdos om 320-500 mg, gärna i form av buffrade tabletter på grund av snabbare absorption. Underhållsdosen är vanligen 75-160 mg/dag.

Samtidigt intag av andra NSAID kan medföra en interaktion som motverkar ASAs irreversibla hämning av COX 1. Om sådan kombinationsbehandling ges bör man välja ett kortverkande NSAID och ASA bör intas 1-2 timmar före morgondosen av NSAID. Långverkande NSAID bör undvikas.

Biverkningar

Vid den låga dosen 75 mg/dag är allvarliga gastrointestinala och cerebrovaskulära blödningar sällsynta.

Blockerare av trombocyten ADP-receptor

Tiklopidin

Verkningsmekanism

Effekten utövas sannolikt av en metabolit som irreversibelt blockerar trombocyten ADP-receptor. Trombocythämningen, som är måttlig, är fullt utvecklad först efter 2-3 veckor.

Trombocytfunktionen normaliseras vanligen inom 7-10 dagar efter avbruten behandling. Effekten är additiv till ASA.

Dosering

250 mg oralt två gånger dagligen.

Biverkningar

Förutom ökad blödningsrisk föreligger en risk för allvarlig benmärgsskada och frekventa gastrointestinala biverkningar.

Klopidogrel

Verkningsmekanism

Som tiklopidin. Effekten kommer dock snabbare och steady state uppnås efter 3-7 dagar. En laddningsdos om 300 mg har visats ge full effekt inom ett par timmar och vara säker.

Trombocythämning- en är måttlig. Trombocytfunktionen normaliseras vanligen inom fem dygn efter utsättande av klopidogrel. Effekten är additiv till ASA.

Dosering

75 mg/dygn oralt.

Biverkningar

Frekvensen allvarliga blödningar är jämförbar med eller något lägre än den efter 325 mg ASA, dvs något högre än efter lågdos-ASA.

Blockerare av trombocyten glykoprotein IIb/IIIa-receptor

Abciximab

Verkningsmekanism Verkningsmekanism

Abciximab är en chimär antikropp som binder sig till glykoprotein IIb/IIIa-receptorn på trombocyterna och hämmar aggregationen genom att blockera bindningen av fibrinogen och i viss mån andra ligander. Hämningen är dosberoende och kan bli total.

Efter både bolusdos och avslutad infusion återkommer trombocytfunktionen inom 48 timmar.

Dosering

0,25 mg/kg som iv bolusdos följt av kontinuerlig iv infusion, 10 mikrogram/minut, under tolv timmar. Ges i kombination med ASA och heparin.

Biverkningar

Blödningar förekommer. Frekvensen och svårighetsgraden är i hög grad beroende av den samtidigt givna heparindosen. Trombocytopeni.

Eptifibatid

Verkningsmekanism

Eptifibatid är en peptid och är kompetitiv antagonist till fibrinogenbindingsstället i GP IIb/IIIa receptorn. Hämmningen är dosberoende och kan bli total. Efter avslutad infusion avklingar effekten inom 6 timmar.

Dosering

Bolusdos 180 mikrogram/kg iv , därefter 2 mikrogram/kg/min som infusion.

Biverkningar

Blödningar förekommer. Frekvensen och svårighetsgraden är i hög grad beroende av den samtidigt givna heparindosen.

Tirofiban

Verkningsmekanism

Verkningsmekanism

Tirofiban är en kompetitiv antagonist till fibrinogenbindingsstället i GP IIb/IIIa-receptorn. Efter avslutad infusion avklingar effekten inom åtta timmar. Trombocythämningen är dosberoende och kan bli total.

Dosering

0,4 mikrogram/kg/min som iv infusion under 30 minuter. Därefter 0,1 mikrogram/kg/min.

Biverkningar

Blödningar förekommer. Frekvensen och svårighetsgraden är i hög grad beroende av den samtidigt givna heparindosen.

Övriga trombocythämmare

Dipyridamol

Verkningsmekanism Verkningsmekanism

Hämning av fosfodiesteras och/eller adenosinupptaget. Trombocythämningen är måttlig.

Biverkningar

Huvudvärk. Blödningsrisken förefaller vara mycket liten.

Dokumentation finns för cerebrovaskulär sjukdom men är ej övertygande för kardiovaskulär sjukdom.

Koagulationshämmande medel

Hepariner

Heparin-ofraktionerat

Verkningsmekanism

Heparin accelererar antitrombins inaktivering av faktor Xa och trombin. Dosberoende koagulationshämning som kan bli uttalad. Snabbt avklingande effekt vid utsättning, halveringstid en timme. Protamin upphäver effekten.

Dosering

Beroende på indikation. Doseringen bör monitoreras med exempelvis APTT eller ACT om höga doser är givna, t ex vid by-pass-operation eller PCI.

Biverkningar

Dosberoende blödningar. Trombocytopeni (Heparin Associerad Trombocytopeni, HAT) som kan vara associerad med allvarlig trombos förekommer i sällsynta fall. Osteopeni vid långvarig användning.

Lågmolekylära hepariner (LMWH)

Verkningsmekanism

Verkningsmekanism

Heparinliknande, men inaktiveringen av faktor Xa är relativt starkare än av trombin. Längre effektduration än heparin efter subkutan tillförsel.

Dosering

Beroende på indikation. Doseringen behöver ej monitoreras.

Biverkningar

Blödningar. Mindre risk för trombocytopeni, HAT och osteopeni än av heparin.

K-vitaminantagonister (AK)

Warfarin

Verkningsmekanism

K-vitaminantagonist som hämmar bildningen av koagulationsfaktorerna II, VII, IX, X samt protein C och S. Fullt utvecklade antitrombotiska effekter ses efter 3-5 dygn.

Dosering

Laddningsdosen är 10 mg/dag i 2-3 dagar, därefter individuell dosering. Komplex farmakokinetik och många interaktioner.

Biverkningar

Blödningar är vanliga, speciellt vid dåligt uppföljd terapi. Hårfall förekommer.

Ett lokalt kvalitetssäkringsprogram måste utvecklas vid enheter som sköter patienter med oral antikoagulantbehandling (patientinformation, årlig kontroll av förekomst av blödningar, standardisering av INR-analyser etc). För att driva antikoagulationsbehandling med warfarin skall den årliga incidensen av blödningar som kräver behandling vara <2,0%. Om den årliga frekvensen behandlingskrävande blödningar är $\geq 2\%$ vid mottagningen måste kvalitetshöjande åtgärder genomföras.

Fibrinolytiska läkemedel

Streptokinas

Verkningsmekanism

Streptokinas är ett kroppsfrämmande protein och därigenom immunogent. Det bildar ett komplex med plasminogen och plasmin. Detta komplex aktiverar både cirkulerande och fibrinbundet plasminogen till plasmin som bryter ned fibrin. Även fibrinogen och andra komponenter i koagulations- och fibrinolyssystemen påverkas. Rubbningen i hemostasen kvarstår minst 24 timmar efter infusionens slut. Kinetiken är komplex och beroende av patientens eventuella antikroppar mot streptokinas.

Dosering vid hjärtinfarkt

1,5 millioner E/60 minuter iv.

Biverkningar

Blödningar, allergiska reaktioner, blodtrycksfall och bradykardi är vanliga.

Alteplas

Verkningsmekanism

Alteplas aktiverar främst fibrinbundet plasminogen och påverkar därigenom cirkulerande plasminogen obetydligt. Den fibrinolytiska effekten kvarstår endast cirka 20 minuter efter avslutad tillförsel men detta innebär inte att hemostasen är normaliserad.

Dosering vid hjärtinfarkt

Bolusdos 15 mg iv, följt av 0,75 mg/kg (max 50 mg) under 30 minuter. Därefter 0,5 mg/kg (max 35 mg) under 60 minuter.

Biverkningar

Blödningar är vanliga. Allergiska reaktioner i sällsynta fall.

Reteplas

Verkningsmekanism

Som alteplas. Effektdurationen är något längre än för alteplas.

Dosering vid hjärtinfarkt

Ges som två bolusinjektioner intravenöst om 10 + 10 E med 30 minuters mellanrum.

Biverkningar

Blödningar är vanliga, anafylaktiska reaktioner förekommer.

STABIL ANGINA PECTORIS

ASA minskar den relativa risken för hjärtinfarkt hos patienter med stabil angina pectoris utan tidigare hjärtinfarkt med cirka 30% utan att signifikant öka biverkningar i de undersökningar som hittills har utförts med lågdos-ASA. Kontraindikationer mot ASA måste respekteras och doseringen bör vara 75 mg/dag.

INSTABIL KRANSKÄRLS-SJUKDOM

Instabil kranskärlssjukdom omfattar sjukdomsbilderna icke-ST-höjningsinfarkt och instabil angina. Plackruptur och trombosbildning i förening med spasmbenägenhet vid kranskärlsskadan leder till episoder av kraftigt försämrat kranskärlsblodflöde, vilket förklarar uppkomsten av akuta koronara syndrom.

Sjukdomsbild och riskbedömning

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

Tromboshämmande behandling

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

Trombocythämning

- Cyklooxygenashämning med ASA per os
- Fibrinogenreceptorblockad som iv infusion med IIb/IIIa chimära GP antikroppar (abciximab) eller andra GPIIb/IIIa-hämmare (tirofiban, eptifibatid).

Koagulationshämning

- Standardheparin som iv infusion
- LMWH som subkutana injektioner var tolfte timma

Vid instabil angina pectoris utlöst av takyarytmi, anemi etc (sekundär instabil angina pectoris) bör behandlingen primärt inriktas mot utlösande orsak.

Rekommenderad behandlingsstrategi

Akut behandling

- vid misstänkt instabil kranskärslssjukdom (misstänkta koronara bröstsmärtor, avsaknad av vänstergrenblock och ST-höjning)
- ASA + antianginös behandling

Vid överkänslighet mot ASA: överväg andra trombocythämmande läkemedel (klopidogrel). Dokumentation av effekt och säkerhet vid instabil kranskärlssjukdom saknas dock.

- vid tecken på ischemi eller troponinstegring vid inkomsten eller som tillkommer senare
- Tillägg av LMWH 3-8 dagar. Under denna tid bör riskbedömning och vid behov koronarangiografi utföras.
- vid recidiv av ischemi (nya smärtepisoder eller nya ST-episoder vid monitorering) trots ovanstående regim
- Planera för koronarangiografi
 - Percutan Coronar Intervention (PCI).
- Om väntetiden på angiografi
 - intervention överstiger ett dygn, överväges tillägg av GPIIb/IIIa-blockad under väntetiden. Dokumentation av effekt och säkerhet föreligger för kombinationen heparin + GPIIb/IIIa-blockad men saknas ännu för kombinationen LMWH + GPIIb/IIIa-blockad. Behandlingsstrategin bör utformas i samråd med interventionscenter.

Långtidsbehandling av medicinskt stabiliserade patienter

Låg risk* — tidig utskrivning, inga omedelbara invasiva undersökningar:

- Fortsatt ASA, antianginös behandling efter behov
- Avsluta all parenteral behandling
- Belastningsprov för ställningstagande till invasiv utredning/åtgärd – före utskrivning eller polikliniskt för slutlig diagnostik och ställningstagande till terapi

Måttlig risk* — fortsatt utvärdering på sjukhus:

- Fortsatt ASA, LMWH och antianginös medicinering
- Eventuellt belastningsprov för ställningstagande till invasiv utredning/åtgärd

Hög risk* — kvarstanna på sjukhus för invasiv utredning/åtgärd:

- Fortsatt ASA, LMWH och antianginös medicinering
- Belastningsprov oftast onödigt och olämpligt
- Brådskande koronarangiografi och om lämpligt PCI/CABG inom 1-2 dygn

*) Riskbedömning på grundval av ålder, riskfaktorer, tidigare hjärtsjukdom, hjärtfunktion och ischemi (smärtor, ST-sänkning, troponin) (Faktaruta 1).

HJÄRTINFARKT

Framgångsrik fibrinolytisk behandling begränsar infarktens storlek och dess komplikationer. Enligt mycket omfattande placebokontrollerade studier minskar dödligheten efter en månad med cirka 25%, motsvarande cirka 30 liv per 1 000 behandlade patienter. Den positiva effekten har i uppföljande studier visats kvarstå efter tio år. Tilläggsbehandling med ASA ger en additiv effekt.

I en direkt jämförande studie mellan streptokinas, i kombination med subkutan eller fulldos intravenöst heparin, och alteplas givet under 90 minuter tillsammans med fulldos intravenöst heparin, sågs 14% lägre mortalitet (7,3 respektive 6,3% motsvarande tio liv per 1 000 behandlade) med alteplasregimen. Kombinationen alteplas-heparin var dock förenad med en något ökad risk för stroke — cirka två icke-fatala invalidiserande stroke per 1 000 behandlade. De mest gynnsamma effekterna av alteplas registrerades hos högriskpatienter. Vid sidan av streptokinas och alteplas finns numera reteplas som ett behandlingsalternativ. Effektmässigt förefaller reteplas och alteplas vara likvärdiga.

Effekten är större ju tidigare behandlingen startar och störst vinst kan göras inom de första timmarna. Fördröjningstiderna från symtom till behandling är idag betydande. För att på ett effektivt sätt minska fördröjningen framstår det som nödvändigt att lokalt etablera strategier, som måste utformas efter befintliga geografiska och organisatoriska förutsättningar. En grundförutsättning för optimal bedömning av patienten med akut bröstsmärta är registrering av EKG snarast möjligt. EKG bör därför kunna utföras prehospitalt med teleöverföring till ansvarig läkare. På grundval av information om sjukdomsbild och EKG-bild fattar läkaren beslut om adekvat terapi, som kan innebära:

- Direkt transport till HIA
- Fibrinolytisk behandling i hemmet
- Fibrinolytisk behandling under transport eller på vårdcentral
- Fibrinolytisk behandling med start på akutmottagning
- Snabbast möjliga transport till enhet som kan utföra akut PCI

Prehospital fibrinolytisk behandling underlättas av fibrinolytiska läkemedel som kan administreras i bolusform (reteplas).

Faktaruta 1. Riskindikatorer för komplikationer och åter-insjuknande vid instabil kranskärlssjukdom

Ökande ålder

Tidigare hjärtsjukdom eller riskfaktorer

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

Påverkad hjärtfunktion

- Kliniska tecken på hjärtsvikt
- Hjärtförstoring eller ökad kärlfyllnad vid hjärt-lung rönt-gen
- Nedsatt vänsterkammarfunktion 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 och/eller troponin-I
- Upprepade eller långvariga ST-episoder vid ischemi-monitorering
- 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

Indikationer för fibrinolytisk behandling

Akut hjärtinfarkt

EKG-bilden är avgörande vid ställningstagande till fibrinolytisk behandling vid misstänkt hjärtinfarkt.

Behandling är indicerad vid triaden

- symtom som ger stark misstanke om hjärtinfarkt samt
- lokaliserad ST-höjning
- och där debuten av infarktsmärtan inträffat inom tolv timmar

Vid typiska symtom med en EKG-bild som inte möjliggör diagnostik (grenblock eller pacemaker-rytm), föreligger en klar indikation för behandling. Vid tveksamhet angående behandlingsindikation hos patienter med grenblock eller pacemakerrytm kan analys av biokemiska infarktmarkörer ge en väg- ledning. Vid smärtdebut inom 12-24 timmar kan behandling insättas efter individuell

bedömning, t ex vid kvarstående smärta. Patienter med kvarstående bröstsmärtor men utan ovanstående EKG-förändringar bör följas med EKG avseende eventuell tillkomst av ST-höjningar eller grenblock. Såvida inte sådana förändringar uppkommer, saknas i regel indikation för fibrinolytisk behandling.

Kontraindikationer

Fibrinolytisk behandling bör ej genomföras vid:

- Färskt trauma (<10 dagar), eller nyligen företagen traumatiserande åtgärd (t ex operation eller biopsi)
- Svår okontrollerad hypertoni
- Tidigare genomgången hemorragisk stroke
- Aktiv blödning

Försiktighetsregler

I tidigare riktlinjer för fibrinolytisk behandling vid hjärtinfarkt har en rad kontraindikationer angivits. Behandling kan dock ges vid stark indikation men under iakttagande av försiktighet vid flera av dessa tillstånd. Till dessa hör punktion av komprimerbara större kärl, angiografi, intramuskulära injektioner, blåskateter och intubation. Efter hjärtmassage kan fibrinolys ges om traumat bedöms som lindrigt. Vid inaktiv ulcussjukdom och ulcerös kolit kan fibrinolys övervägas. Hos patienter med hypertoni bör trycket sänkas med i första hand nitrater och/eller betablockerare innan fibrinolytisk terapi påbörjas. Vid pågående behandling med orala antikoagulantia bör den ökade blödningsrisken beaktas. Patienter med förmaksflimmer och recidiverande embolier, diabetesretinopati eller mitralklaffel kan ges fibrinolytisk behandling.

Primär PCI vid akut hjärtinfarkt

PCI kan utföras vid akut hjärtinfarkt med resultat som är minst lika bra som vid fibrinolytisk behandling. PCI kan således alltid vara ett alternativ till fibrinolytisk behandling på centra med PCI-verksamhet. Framför allt bör akut koronarangiografi med sikte på PCI övervägas hos patienter med kardiogen chock samt hos patienter aktuella för fibrinolytisk behandling men med kontraindikation för denna terapi. Akut angiografi kan även motiveras vid kliniskt stark infarktmissstanke och grenblock eller pacemakerrytm på EKG. Om det vid den diagnostiska koronarangiografien visar sig att anatomiska kontraindikationer, t ex huvudstamsstenos eller avancerad trekärlssjukdom, för PCI föreligger, kan akut bypass-kirurgi övervägas.

Om patienter med beskrivna tillstånd bör transporteras akut till sjukhus med PCI-verksamhet är emellertid för närvarande osäkert och beroende av transporttid, eftersom undersökningar av risker och vinster med sådan åtgärd saknas.

Utebliven rekanalisering respektive reinfarkt inom 24 timmar

Vid reinfusion av fibrinolytiskt läkemedel är risken för cerebral blödning ökad. Randomiserade studier med avseende på dosering, typ av fibrinolytiskt läkemedel, effekt och säkerhet saknas. Förnyad fibrinolytisk behandling bör därför i avvaktan på sådana studier användas med stor restriktivitet.

Akut PCI efter trombolys (Rescue-PCI) hos patienter som ej visar tecken på rekanalisering och samtidigt visar tecken på fortsatt infarktutveckling kan enligt begränsade erfarenheter ha gynnsamma effekter. Innan resultat från randomiserade studier föreligger kan detta inte betraktas som rutinåtgärd.

Reinfarkt efter 24 timmar

Vid misstanke om reinfarkt efter fibrinolys kan förnyad behandling ges enligt samma kriterier som ovan.

Val av läkemedel

Fibrinolytisk behandling bör ges som en kombination av ett fibrinolytiskt läkemedel och en trombocythämmare (ASA). För att åstadkomma fibrinolys kan man idag välja streptokinas, alteplas eller reteplas. Om man väljer alteplas eller reteplas bör behandling med heparin intravenöst påbörjas under den första timmen och fortsätta under 24-48 timmar.

Annan läkemedelsbehandling vid akut hjärtinfarkt kan ges enligt sedvanliga läkemedelsrekommendationer.

Val av fibrinolytisk substans

Alteplas

Fördelar med alteplas i jämförelse med streptokinas är att en snabbare reperfusion erhålles, samt en bättre klinisk effekt. Alteplas liknar kroppseget t-PA och medför därför en liten risk för antikroppsbildning. Därigenom ges möjlighet till upprepad behandling med säker bibehållen effekt och låg risk för överkänslighetsreaktioner. Blodtrycksfall är sällsynta.

Nackdelar med alteplas i jämförelse med streptokinas är en något större risk för hjärnblödning, behov av heparininfusion för att minska risken för reoklusion samt ett högre pris.

Reteplas

Reteplas har i stort samma fördelar och nackdelar som alteplas, men tack vare den längre halveringstiden kan det ges som två bolusinjektioner med 30 minuters mellanrum.

Streptokinas

Fördelar med streptokinas är något mindre risk för stroke, inget behov av efterföljande heparinbehandling och ett lägre pris. Nackdelar med streptokinas är ett ofta förekommande initialt blodtrycksfall samt antikroppsbildning, vilket innebär att effekten är osäker vid upprepad behandling och vid förekomst av antikroppar efter infektion med streptokocker.

Dessutom föreligger en högre risk för överkänslighetsreaktioner.

Alteplas rekommenderas vid:

- Framväggsinfarkt eller utbredd infarkt med annan lokalisation under utveckling

Reteplas rekommenderas vid:

- Situationer där behandlingsstarten av praktiska skäl kan tidigareläggas genom användande av ett bolusfibrinolytikum

Streptokinas rekommenderas vid :

- Begränsad förväntad behandlingstvinst, t ex liten infarkt, sen behandlingsstart (>6 tim)
- Förhöjd risk för cerebral blödning, t ex hög ålder (>75 år), hypertoni och tidigare icke hemorragisk stroke

Understödjande akutbehandling

Heparin

Samtidigt med och 24-48 timmar efter alteplas och reteplas ges heparininfusion för att minska risken för retrombotisering.

Heparin ges omedelbart som i.v. bolusdos 5 000 IE följt av infusion 1 000-1 200 IE/tim med dosjustering för att nå APTT 50-75 sek. Vinsten med heparinbehandling i samband med streptokinas förefaller ringa och ökar blödningsrisken.

ASA

ASA skall ges till alla patienter utan kontraindikationer med misstänkt eller säker hjärtinfarkt. Initialdosen bör vara hög — 320-500 mg — och ges i löslig form för erhållande av omedelbar effekt.

Non-invasiv monitorering och effektvärdering

Prognosen är väsentligt bättre hos patienter hos vilka rekanalisering av det infarktrelaterade kärlet skett jämfört med hos patienter där flödet inte återställts. Tiden till rekanalisering är mycket betydelsefull — ju tidigare rekanalisering desto mindre myokardskada.

Följande metoder har använts för att värdera rekanalisering. (Observera att erfarenheterna väsentligen är begränsade till patienter behandlade inom sex timmar från symtomdebut.)

1. Smärtförändringar. Bröstmärta är svår att analysera, särskilt vid samtidig behandling med analgetika och antiischemiska läkemedel. Därför kan inte smärtförändringar rekommenderas för värdering av rekanalisering.
2. Standard 12-avlednings-EKG bör registreras i nära anslutning till behandlingens start samt 90 minuter efter påbörjad behandling. ST-segmentet i avledningen med den största ST-förändringen bör värderas. Återgång med >50% talar för rekanalisering och med <50% för kvarstående ocklusion.
3. Kontinuerlig ST-monitorering med 12-avlednings-EKG eller vektor-EKG. En mer precis värdering av förekomst av rekanalisering kan göras med dessa tekniker jämfört med enstaka standard 12-avlednings-EKG. Regress av ST-vektormagnitud eller summerad ST-deviation på >50% vid 90 minuter talar för rekanalisering, <50% för kvarstående ocklusion. Hos patienter med ringa ST-förändringar kan QRS-monitorering vara av värde.
4. Arytmiövervakning. Förekomst av accelererad idioventrikulär rytm inom sex timmar från behandlingsstart talar för rekanalisering. Utebliven accelererad idioventrikulär rytm kan dock inte tas som uttryck för kvarstående ocklusion.
5. Biokemisk monitorering. Prov för analys av myoglobin, total-CK eller CK-MB tas omedelbart före start av fibrinolys och 90 minuter efter påbörjad behandling. Ökning av myoglobin med i storleksordningen >220 µg/L, CK >1,3 µkat/L (75 U/L) eller CK-MB (mass) >25 µg/L vid 90 minuter talar för rekanalisering, medan en lägre ökningstakt för respektive markör talar för kvarstående ocklusion.

Kranskärlsutredning efter fibrinolys

Genomförd fibrinolytisk behandling är i sig ingen indikation för koronarangiografi. Vid upprepade episoder av bröstmärta och/eller förekomst av episoder med ischemiska EKG-förändringar, efter avslutad infarktutveckling bör koronarangiografi utföras. Eventuell efterföljande intervention, PCI eller bypass-kirurgi, utförs på grundval av kranskärlsförändringarna.

Vid utskrivning görs vanligen riskbedömning genom sammanvägning av den kliniska bilden, sjukdomsförloppet och funktionstester såsom arbetsprov, ekokardiografi i vila/arbete eller långtidsEKG. Bedömning av dessa resultat skall följa gängse kriterier (Nationella riktlinjer för vård vid kranskärlssjukdom, Socialstyrelsen 1998).

Antitrombotisk profylax efter hjärtinfarkt

ASA (75-160 mg dagligen) ges till alla patienter utan kontraindikationer. I annat fall ställningstagande till klopidogrel eller AK (enligt nedan).

En sekundärprofylaktisk effekt av både ASA- och AK-behandling har dokumenterats efter hjärtinfarkt. Metaanalyser indikerar en möjlig större behandlingseffekt med warfarin, men behandlingen är också förenad med en ökad blödningsrisk jämfört med ASA/klopidogrel. Klopidogrel (75 mg dagligen) förefaller ha lika god profylaktisk effekt som ASA, men den kliniska erfarenheten är ännu begränsad.

Warfarin rekommenderas av en del kardiologer till högriskpatienter med ökad trombosrisk som vid nedsatt vänsterkammarmfunktion med kammardilatation eller genomgången stor framväggsinfarkt. Behandlingen ges och monitoreras som vid förmaksflimmer, behandlingsmål = INR 2-3. Det vetenskapliga underlaget är dock bräckligt.

PERKUTAN CORONAR INTERVENTION (PCI)

Antitrombotisk profylax

Akut eller subakut kärlocklusion, ofta av trombotisk natur, har i olika studier inträffat i 5-10% av alla ingrepp. Med användande av nya tekniker, bättre tilläggsbehandling och ökad erfarenhet har frekvensen av allvarliga komplikationer minskat, men fortfarande rapporteras signifikanta utsläpp av biokemiska markörer för hjärtskada efter 5-10% av ingreppen. Restenoser är fortfarande ett kliniskt problem och ingen medicinsk behandling har hittills visats minska denna problematik. Trombosbildning, efter trombocyt- och koagulationsaktivering, kan spela roll för såväl akuta komplikationer som för senare restenos.

Trombocythämning

ASA har visats minska risken för trombotiska komplikationer i samband med ballongvidgning. Vid stentbehandling finns viss dokumentation som styrker kombinationsbehandling med tiklopidin och ASA. Klopidogrel förefaller ge samma skyddande effekt som tiklopidin med en lägre frekvens biverkningar. GP IIb/IIIa-receptorhämmare som tillägg till ASA och heparin är testade i ett flertal studier i samband med framför allt högrisk-PCI (PCI vid akut infarkt, refraktär instabil angina och vid ogynnsam anatomi). Denna typ av tilläggsbehandling har visats reducera procedurrelaterade infarkter och efterföljande akuta reinterventioner. Det förefaller även som om de positiva effekterna kvarstår under lång tid efter ingreppen. Speciellt hos diabetiker, som annars har ökad komplikationsrisk, reduceras antalet komplikationer påtagligt av denna behandling.

Koagulationshämning

Heparin i högdos är väl etablerat under själva ingreppet. Det finns ingen dokumentation som talar för rutinmässig heparinbehandling efter genomfört ingrepp. Efter infarkt-PCI finns emellertid fortfarande rekommendationer om efterföljande heparinbehandling, om inte GPIIb/IIIa-hämmare givits.

Beträffande LMWH är dokumentationen bristfällig. Enoxaparin har i en studie visats minska risken för akuta komplikationer, jämfört med ofraktionerat heparin, och kan vara ett alternativ.

Fibrinolys i samband med PCI

Lokal fibrinolytisk behandling kan tillgripas vid trombotiska komplikationer men rutinmässig användning har snarast visats öka komplikationsriskerna. Med den dokumenterade effekten av GPIIb/IIIa-hämmare torde lokal fibrinolys ha spelat ut sin roll.

Rekommenderad antitrombotisk behandling i samband med PCI

Rekommendationerna grundas dels på kliniska studier och dels på empiriska data.

Trombocythämning:

ASA	Till alla som inte har ASA-överkänslighet: 75-160 mg/dag om kronisk ASA-behandling före ingreppet 320 mg före ingreppet om ej tidigare behandlad
Klopidogrel	Vid ASA-överkänslighet: 300 mg före ingreppet om tidigare inte behandlad 75 mg x 1 i 28 dagar, längre om enda trombocythämmare

Tiklopidin kan vara ett alternativ till klopidogrel vid ASA-överkänslighet, 250 mg x 2 i 14–30 dagar. Kontroll av Hb, Tpk, LPK och Diff var fjortonde dag under behandlingen.

GP IIb/IIIa-receptorhämmare

I samband med infarkt-PCI

Om PCI för instabil angina eller vid synlig trombos

Om diabetes mellitus

Om ogynnsam koronaranatomi, eller annars bedömd som ökad risk

Kan sättas in upp till 24 timmar före ingrepp på refraktär instabil angina

Om stentinläggning som tillägg till övrig behandling ges klopidogrel, 300 mg initialt följt av 75 mg x 1 i 28 dagar. Tiklopidin kan vara ett alternativ.

Antikoagulation:

Under ingrepp

GP IIb/IIIa-hämmarbehandling planeras ej	Heparin 10 000-15 000 E enligt kroppsvikt. Justera så att ACT >300 sek
GP IIb/IIIa-hämmarbehandling planeras	Heparin max 75 E/kg. Sikta på ACT cirka 200 sek Ingen efterföljande heparininfusion

Om oplanerad GP IIb/IIIa-hämmarbehandling och man redan givit hög dos heparin, kan partiell neutralisering av heparineffekten med protamin övervägas.

Mål-ACT är cirka 200 sek

Efter ingrepp

Ingen rutinmässig heparininfusion och aldrig om abciximab givits
Heparin kan ges om stor risk för trombos om abciximab ej givits.
Enoxaparin kan hos enskilda patienter vara ett alternativ till heparin.

Om samtidig oral antikoagulation på annan indikation

Minska behandlingsintensiteten till INR cirka 1,5 eller sätt ut helt (beroende på behandlingsindikation).

Patienten bör ha oral trombocythämmare i samband med ingreppet, och om stent bör oral antikoagulation kombineras med oraltrombocythämmare under cirka 30 dagar efter ingreppet. GP IIb/IIIa-hämmare bör ej ges till patient med oral antikoagulationsbehandling.

FÖRMAKSFLIMMER

Den genomsnittliga årliga tromboemboliska risken hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är cirka 5%. Risken ökar med ytterligare cirka 2% om tysta cerebrala infarkter inräknas. Risken är dock i hög grad beroende av patientens ålder och samtidig förekomst av riskfaktorer. En person <65 år utan riskfaktorer har en årlig risk på 1% att drabbas, medan hos en person >75 år med minst en riskfaktor är risken cirka 8%. Är förmaksflimret kombinerat med klaffel (mitralvitium, bioprotoser, mekaniska klaffprotoser) är risken för tromboemboliska komplikationer hög oavsett ålder.

Eftersom antitrombotisk behandling innebär en risk i sig måste risk/nytta bedömas individuellt för varje patient inför ställningstagande till profylax. Den genomsnittliga absoluta riskreduktionen för tromboemboliska komplikationer var i de stora kliniska studierna med warfarin 3,8%. Frekvensen svåra blödningar, intrakraniella och fatala, varierade mellan 1,3-5,6; 0-1,8 respektive 0,3-1,6%. Den är i allmänhet än högre i klinisk praxis. Detta innebär att den årliga risken för tromboemboliska komplikationer bör ligga i storleksordningen 3-4% för att risk/nyttabalansen skall vara positiv.

Behandlingseffekten med ASA är betydligt lägre men samtidigt förenad med lägre blödningsrisk. Lågdos warfarin ensamt eller i kombination med ASA tillför inget av värde utöver ASA.

Riskfaktorer för utvecklandet av tromboembolism vid icke-valvulärt kroniskt förmaksflimmer

- Ålder ≥ 65 år
- Hypertoni
- Diabetes
- Tidigare stroke eller TIA
- Hjärtsvikt
- Ekokardiografiska riskmarkörer, t ex systolisk vänsterkammardysfunktion. Transesofagal ekokardiografi (TEE) kan även användas i riskbedömningen.

Riskbedömning:

- Noll risk: <60 år och avsaknad av riskfaktorer
- Låg risk: 60-65 år och avsaknad av riskfaktorer
- Hög risk: <65 år och förekomst av en eller flera riskfaktorer
 ≥ 65 år med eller utan riskfaktorer
Klaffel

Primärprevention:

- Nollriskpatienter
Ingen behandling
- Lågriskpatienter
ASA (75-)325 mg, uppföljs avseende eventuell tillkomst av riskfaktorer
- Högriskpatienter
Warfarin med behandlingsmål INR 2-3 Vid mekaniska klaffproteser högre behandlingsintensitet beroende av klafftyp
Hos patienter över 75 år rekommenderas extra noggrann INR-kontroll (80% av kontrollerna inom INR 2-3)
Vid kontraindikationer, inklusive compliance-problem och allvarliga biverkningar: ASA (75-)325 mg

Sekundärprevention vid icke valvulärt förmaksflimmer

Warfarin, INR 2-3

Vid kontraindikationer, inklusive compliance-problem och allvarliga biverkningar: ASA (75-)325 mg
Vid förmaksflimmer och klaffprotes högre behandlingsintensitet beroende på klafftyp.

Elektiv konvertering av förmaksflimmer med duration >2-3 dygn

3-4 veckors stabil warfarinbehandling (INR 2-3) och 1-3 månaders warfarin efter konvertering.
Detta är empiriskt betingade rekommendationer, som kan medföra fördröjd konvertering.

Akut konvertering av förmaksflimmer

- <2-3 dygns duration av förmaksflimmer:
Ingen behandling
- 2-3 dygn duration av förmaksflimmer: Eventuellt heparin i 24 timmar

I en akut hotande hemodynamisk situation bör konvertering ske omedelbart oavsett flimmerdenation.

TEE kan avslöja spontankontrast och tromber i vänster förmaksöra, som utgör ökad risk för tromboemboli vid konvertering. Riskvärdering med denna metod är en empiriskt betingad rekommendation.

Efter konvertering rekommenderas 1-3 månaders waranbehandling så att förnyad konvertering kan genomföras utan fördröjning vid flimmerrecidiv.

Paroxysmalt förmaksflimmer och förmaksfladder

Riskvärdering och behandlingsindikationer som för kroniskt förmaksflimmer. Dokumentationen är svagare än den för kroniskt förmaksflimmer.

Namnnyckel

Substans	Preparat
Abciximax	Reopro
Alteplas	Actilyse
Dipyridamol	Persantin
Eptifibatid	Integrilin
Heparin	Heparin
Klopidogrel	Plavix
Lågmolekylära hepariner	Fragmin Fraxiparin Klexane
Streptokinas	Kabikinase Streptase
Reteplas	Rapilysin
Tiklopidin	Ticlid
Tirofiban	Aggrastat
Warfarin	Waran

Deltagarförteckning

Antitrombotisk och fibrinolytisk behandling inom kardiologin

Professor Ulrich Abildgaard
Medisinsk klinikk
Aker Sykehus
N-0514 Oslo

Docent Carl-David Agardh
Endokrinologkliniken
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

Docent Lennart Andrén
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Björn Beermann
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Kurt Boman
Medicin-Geriatr kliniken
Lasarettet
931 86 Skellefteå

Info-sekr Christina Brandt
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Frank Brosstad
Institutt for indremed forskning
Rikshospitalet
N- 0027 Oslo

Overlege Knut Endresen
Med avd B
Rikshospitalet
N-0027 Oslo

Professor Erling Falk
Koronar-Patologisk Forskningsenhet
B-Forskning
DK-8200 Århus N

Overlæge John Godtfredsen
Kardiologisk afsnit 104 K
KAS Herlev
DK-2730 Herlev

Docent Lars Grip
Division B, Kardiologi
SU/Sahlgrenska
413 45 Göteborg

Docent Marianne Hartford
Division B, Kardiologi
SU/Sahlgrenska
413 45 Göteborg

Docent Johan Herlitz
Division B, Kardiologi
SU/Sahlgrenska
413 45 Göteborg

Bitr professor Paul Hjemdahl
Karolinska lab
Avd för klinisk farmakologi
Karolinska sjukhuset
171 76 Stockholm

Overlege Torstein Hole
Med avd Sentralsykehuset i Møre og Romsdal
N-6026 Ålesund

Docent Hans Johnsson
AKVM Kliniken
Med division
Karolinska sjukhuset
171 76 Stockholm

Overlege Steen Juul-Möller
Kardiologkliniken
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

Overlege Steinar Madsen
Med avd
Bærum sykehus
Postboks 34
N-1355 Bærum
postterminal

Docent Jan Regnström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Overlege Åsmund Reikvam
Statens legemiddelkontroll
Sven Oftedals vei 6
N-0950 Oslo

Konsulent Heidi Reinnel
Statens legemiddelkontroll
Sven Oftedals vei 6
N-0950 Oslo

Docent Agneta Siegbahn
Klin kem avd
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Overlege Pål Smith
Medisinsk avdeling
Bærum sykehus
Postboks 34
N-1355 Bærum
postterminal

Professor Christer Sylvén
Hjärtsektionen
Huddinge sjukhus
141 86 Huddinge

Professor Lars Wallentin
Cardiologkliniken
Thoraxcentrum
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare Ragnar Watz
Medicinkliniken
Sjukhuset
681 80 Kristinehamn

Professor Björn Wiman
Klinisk kemi
Karolinska lab
Karolinska sjukhuset
171 76 Stockholm