

Tidigt handläggande av instabil kranskärslssjukdom

Kranskärlsröntgen i första hand för högriskpatienter

Instabil kranskärslssjukdom utgör idag 30–40 procent av intagningarna för hjärtintensivvård. Den kausala behandlingen i form av tidig tromboshämning och revaskularisering med ballongdilatation, stent eller bypasskirurgi har utvecklats snabbt och blivit alltmer resurskrävande. Handläggningen av denna sjukdomsgrupp har därför en avsevärd betydelse vid resursanvändningen inom hjärtsjukvården. Här sammanfattas dagens kunskapsläge.

Instabil kranskärslssjukdom är idag den dominerande intagningsorsaken och utgör 30–40 procent av intagningar för hjärtintensivvård i europeiska länder och USA. I Sverige tas cirka 30 000–40 000 patienter varje år in på sjukhus på grund av detta sjukdomstillstånd. De behandlingar som används omfattar både nya och delvis dyra läkemedel och, i en allt större omfattning, brådskande kranskärslsingrepp med ballongdilatation, stent eller bypasskirurgi. Handläggningen av denna sjukdomsgrupp har därför en avsevärd betydelse vid resursanvändningen inom hjärtsjukvården [1]. Instabil kranskärslssjukdom omfattar sjukdomsbilderna icke

Författare

LARS WALLENTIN

professor, överläkare, klinikchef, kardiologkliniken

BO LAGERQVIST

med dr, överläkare, bitr klinikchef, kardiologkliniken

ELISABETH STÅHLE

docent, överläkare toraxkirurgi, thoraxkirurgiska kliniken; samtliga thoraxcentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

EVA SWAHN

docent, överläkare, kardiologi, ansvarig för hjärtintensivvården, kardiologiska kliniken, hjärtcentrum, Universitetssjukhuset i Linköping.

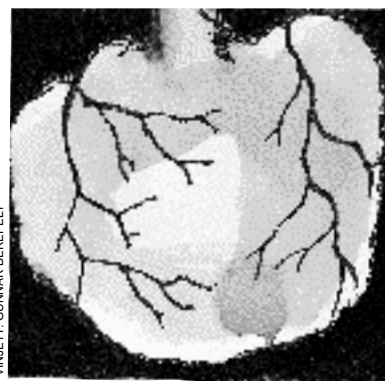
ST-höjningsinfarkt och instabil angina. Avgränsningen mellan de ingående sjukdomsentiteterna är flytande och beror av de metoder och definitioner som används för att påvisa hjärtmuskelskada. Patienter med instabil kranskärslssjukdom har i akutskedet en lägre dödlighet och komplikationsrisk än de med ST-höjningsinfarkt men har ändå samma långtidsprognos p g a hög benägenhet för tidiga recidiv. Under året efter en episod av instabil kranskärslssjukdom har 15–20 procent avlidit eller drabbats av hjärtinfarkt och ytterligare 30–40 procent behövt kranskärslsingrepp p g a allvarlig kranskärslssjukdom [2, 3].

Den underliggande orsaken till instabila koronara syndrom är en bristning (ruptur, fissur) i ett åderförkalkningsplack i ett kranskärl samt en pålagrad blodpropp (trombos) och spasm som förtränger eller helt täpper till blodflödet och som kan ge upphov till perifer embolier. Den kliniska konsekvensen av blodflödeshindret beror på dess grad och varaktighet och utgör därför ett spektrum från ökande ansträngningsangina till viloangina och ofta även utvecklingen av en mindre, vanligen icke Q-vågsinfarkt [4].



Kranskärlsröntgen av patient med hotande akut hjärtinfarkt.

Behandlingen av instabil kranskärslssjukdom är inriktad på att lindra pågående och episodiska symtom samt att minska risken för utveckling av hjärtinfarkt och dödsfall. Patienterna behandlas därför symtomatiskt med antiangiinösa läkemedel som nitrater, betablockerare och kalciumantagonister [5, 6]. Den kausala behandlingen i form av tidigt medikamentell tromboshämning



VINJETT: GUNNAR BEREFELT

SERIE Kranskärl

Tidigare artiklar i serien har varit publicerade i nr 24, 25, 26-27 och 28-29/98.

och revaskularisering har under senare år genomgått en snabb utveckling och blivit alltmer resurskrävande. I denna artikel görs därför en sammanfattning av dagens kunskapsläge och behandlingsrekommendationer avseende tidiga insatser med tromboshämmande läkemedel och kranskärslsingrepp.

Sjukdomsbilden

Instabil kranskärslssjukdom omfattar följande kliniska symtombilder:

- Nyttillkommen allvarlig ansträngningsutlöst angina pectoris under senaste 4 veckorna
- Ökade besvär (mer lättutlöst) av ansträngningsutlöst angina under senaste 4 veckorna
- Nyttillkommen angina i vila (senaste 4 veckorna)
- Angina-ischemi inom 4 veckor efter infarkt

Fynd av ST-sänkning eller T-vågsnegativisering i vilo-EKG, utan annan förklaring än myokardischemi, stöder kraftigt misstanken om instabil kranskärslssjukdom. Förekomsten av upprepade episoder av ST-förändringar under ischemimonitering (kontinuerligt vektor-EKG eller 12-kanals-EKG) och/eller förhöjt troponin-T (eller I) talar för instabilt blodflöde i ett kranskärl och indikerar en ökad risk för utveckling av allvarliga komplikationer [7, 8]. Vid kranskärlsröntgen har majoriteten av dessa patienter (90–100 procent med ST-segmentsänkning; 70 procent med

T-negativitet) minst en mer än 70 procent stenos eller totalocklusion i det afficerade kranskärllet. Vid påvisad ischemisk EKG-förändring har ca 30–40 procent 3-kärlssjukdom (eller huvudstamsstenos), 25–30 procent 2-kärlssjukdom, 25–30 procent 1-kärlssjukdom och endast 5–10 procent inga signifikanta kranskärlstenoser [9].

Kombinationen av plackruptur och en benägenhet för trombosbildning förklarar uppkomsten av akuta koronara syndrom. Den omedelbara kausala behandlingen som kan erbjudas är en medikamentell hämning av trombosenheten samt en elimination av betydelsen av den aktuella kranskärlsförändringen genom ballongdilatation, PTCA, stent eller bypass-kirurgi. Den långsiktiga behandlingen inriktas dels på en fortsatt hämning av den under lång tid kvarstående ökade trombosenheten [10], dels på att förhindra nya plackrupturer genom påverkan av traditionella riskfaktorer.

Medikamentell antianginös behandling

Den traditionella symtomlindrande behandlingen vid instabil kranskärlssjukdom är en kombination av nitrater, betablockad och vid behov tillägg av kalciumantagonister [5, 6]. Nitroglycerininfusion och sublinguallt nitroglycerin har i flera studier visats minska symtom och ge en klinisk stabilisering vid instabila koronara syndrom [11]. Det finns dock inga vetenskapliga bevis för att nitrater minskar risken för infarktutveckling på längre sikt. Även avseende betablockad finns främst dokumentation att behandlingen lindrar symtomatologin vid instabil kranskärlssjukdom. Den övertygande dokumentationen av betablockerarnas skyddande effekter hos patienter efter hjärtinfarkt gör det sannolikt att denna behandlingsprincip har motsvarande effekter vid instabil kranskärlssjukdom [12].

För kalciumhämmarna indikerar några studier med diltiazem, förutom den symtomlindrande effekten, även en minskad risk för hjärtinfarkt och död hos patienter med icke Q-vågsinfarkt, det vill säga motsvarande en sjukdomsbild som vid instabil kranskärlssjukdom [13]. Vasodilaterande kalciumhämmare, som nifedipin, bör hos dessa patienter endast användas som tillägg till betablockad på grund av ökad risk för ischemiska händelser utan denna kombination [14].

Tromboshämmande behandling

Idag finns klart dokumenterat dels att tromboshämmande behandling är effektiv, dels att en kombination av trombocyt- och koagulationshämmning är mer effektiv än endera principen en-

Riskfaktorer för återinsjuknande vid instabila koronara syndrom

Ökande ålder

Tidigare hjärtsjukdom eller riskfaktorer

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

Påverkad hjärtfunktion

- Kliniska tecken på hjärtsvikt
- Hjärtförstoring eller ökad kärldilatation 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 ischemiövervakning
- 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

bart. Idag finns följande tillgängliga tromboshämmande behandlingsprinciper med dokumenterat värde i akutskedet av instabil kranskärlssjukdom:

Trombocythämning:

- Acetylsalicylsyra (ASA) per os
- Fibrinogenreceptorblockad med glykoprotein IIb/IIIa-chimärantikroppar – abciximab som intravenös infusion
- Fibrinogenreceptorblockad med glykoprotein IIb/IIIa-hämmande syntetiska ämnen – tirofiban, eptifibatid som intravenös infusion

Koagulationshämmning:

- Heparin, intravenös infusion
- Lågmolekylärt heparin, subkutana injektioner var tolfte timme
- Direkta trombinhämmare, intravenös infusion

Acetylsalicylsyra (ASA): ASA minskar trombocyternas reaktivitet genom en irreversibel acetylering av cyklooxygenas och minskar därigenom frisättningen av tromboxan-A₂ när trombocytten aktiveras av till exempel kollagen vid ett rupturerat plack. ASA är en väletablerad långtidsbehandling vid instabil kranskärlssjukdom sedan det i fyra välkontrollerade randomiserade studier visats minska risken för infarkt med ca 50 procent, såväl i akutskedet som på lång sikt [15]. Alla patienter med misstanke om hjärtinfarkt eller instabil angina tillförs därför ome-

delbart 160–500 mg ASA som initial dos om de ej står på denna medicinering tidigare. Vid långtidsbehandling har dagliga doser på 75–160 mg visat sig vara tillräckliga för att skydda mot återinsjuknande. Låga doser är också lämpligast eftersom biverkningarna minskar och följsamheten till långtidsbehandlingen förbättras [16].

Tiklopidin och efterföljaren klopidogrel:

Tiklopidin och klopidogrel hämmar trombocytens aktivering av ADP (adenosindifosfat) och nedreglerar också uttrycket av IIb/IIIa-receptorer. I en randomiserad studie av instabil angina visades risken för återinsjuknande i infarkt kunna halveras vid långtidsbehandling [17], med undantag för avsaknad av effekt under den första behandlingsveckan. Tilltron till den gynnsamma effekten av denna behandlingsprincip har kraftigt förstärkts av den nyligen rapporterade megastudien av patienter med arteriosklerotisk sjukdom [18] där klopidogrel visades ha minst samma skyddseffekt mot återinsjuknande som ASA vid långtidsbehandling av patienter efter hjärtinfarkt. I dagslägen kan dessa preparat användas som ett alternativ för patienter som ej tolererar ASA. Inom några år kommer resultaten från ytterligare studier att visa om en kombination av ASA och klopidogrel ger ytterligare behandlingsvinster. De icke ovanliga gastrointestinala biverkningarna och den sällsynta men

fruktade leukopenin, som minskat användningen av tiklopidin, synes inte vara något problem med dess efterföljare klopidogrel.

Fibrinogenreceptorblockad:

Hämning av »final common pathway» för trombocyttaktivering, vilken utgörs av bindning av fibrinogen till dess receptor (glykoprotein IIb/IIIa), är en ny behandlingsprincip som etablerats under de senaste åren [19]. Behandlingen finns idag tillgänglig dels som monoklonala antikroppar mot IIb/IIIa-receptorn (abciximab), dels i form av syntetiska ämnen (tirofiban, eptifibatid). Behandlingen ger en kraftig trombocyttämning och därmed en ökad blödningsrisk (blödningar från punktionsställen och spontana näs- och tandkötsblödningar) men mycket sällan intrakraniella blödningar. För att minska blödningsrisken vid kombinationsbehandling reduceras heparindosen medan däremot ASA-dosen behålls oförändrad. Behandlingen finns ännu endast tillgänglig som intravenös infusion under 12 timmar–3 dygn. I samband med PTCA-ingrepp vid instabila koronara syndrom har flera stora välgjorda randomiserade studier dokumenterat att såväl chimäran-tikroppen abciximab [20, 21] som de syntetiska hämmarna tirofiban och eptifibatid [22, 23], som tillägg till ASA och he-

parin, minskar risken för reokklusion och reinfarkt med ca 50 procent. Resultaten från en stor välkontrollerad randomiserad studie (PRISM med ca 3 000 randomiserade patienter) visade att 3 dygns infusion med den syntetiska glykoprotein IIb/IIIa-hämmaren tirofiban, som tillägg till ASA, hade minst samma skyddande effekt som heparininfusion vid instabil kranskärlssjukdom [24]. I två andra prospektiva randomiserade stora studier har dessutom visats att 2–3 dygns infusion av IIb/IIIa-hämning med tirofiban (PRISM-PLUS med ca 1 500 patienter) eller eptifibatid (PURSUIT med ca 11 000 patienter) [25, 26], som tillägg till ASA och heparininfusion, gav 15–25 procent ytterligare minskning av död och återinsjuknande i hjärtinfarkt och smärteepisoder. Även i dessa studier var tilläggs-effekten mest påtaglig hos patienter som behandlades med tidig revaskularisering. Reaktivering efter avslutad behandling har inte rapporterats, och effekterna av den kortvariga initiala behandlingen synes kvarstå vid långtidsuppföljning. Hos patienter med kvarstående ischemiepisoder under kombinationsbehandling med ASA och heparin, minskar abciximabinfusion risken för nya händelser i väntan på revaskularisering.

Heparin: Heparin hämmar effektivt

koagulationen, främst genom stimulering av den antitrombinmedierade hämningen av faktor Xa och trombin (faktor IIa) och frisättning av vävnadstromboplastinhämmare. Vid instabil kranskärlssjukdom – såväl icke Q-vågs infarkt som instabil angina – har heparininfusion, utöver ASA, i ett fåtal mindre studier [27] visats halvera risken såväl för recidiv av smärtor som för utveckling av infarkt i akutskedet. Den behandlingstid som använts för att påvisa en minskad risk för hjärtinfarkt är 5–7 dagar. Heparinbehandlingen har dock klara olägenheter. Det terapeutiska fönstret är smalt med behov av täta kontroller av APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) för att bibehålla den terapeutiska målnivån 50–70 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 svårt hos uppegående patienter vars kliniska tillstånd oftast stabiliserats redan efter något dygns medicinsk behandling. Heparinets behandlingseffekt kvarstår dock endast så länge infusionen pågår. 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. I klinisk praxis används ofta endast 1–2 dygns heparininfusion. Därmed är det osäkert om man uppnår någon gynnsam långtidseffekt av behandlingen. Risken för tidiga återfall bör dock kunna minskas genom tidig revaskularisering under heparinskydd hos patienter med ökad risk för recidiv.

Lågmolekylärt heparin: Lågmolekylärt heparin har liknande tromboshämmande effekter som standardheparin (dominerande Xa-hämning och mindre trombinhämning). Fördelen med lågmolekylärt heparin är en så gott som fullständig absorption efter subkutan tillförsel, mindre proteinbindning, mer förutsägbar dos-effektrelation samt möjligheten till subkutan långtidsbehandling utan laboratoriekontroller. I den svenska FRISC-studien (ca 1 500 randomiserade patienter) dokumenterades för första gången att lågmolekylärt heparin i subkutan hög dos två gånger dagligen under 5–7 dygn, som tillägg till ASA, minskade risken för död, hjärtinfarkt och smärtrecidiv med minst 50 procent jämfört med placebo i akutskedet av instabil kranskärlssjukdom [28]. I den efterföljande FRIC-studien [29] jämfördes samma dos och behandlingstid av lågmolekylärt heparin med konventionell heparinbehandling (ca 1 500 randomiserade patienter) utan att man

Rekommenderad behandlingsstrategi vid misstänkt instabil kranskärlssjukdom

Akut behandling

Initial behandling av alla patienter:

- ASA + antianginös behandling (nitrat, betablockad)

Vid objektiva tecken på ischemi:

- Tillägg lågmolekylärt heparin eller intravenöst heparin fem dagar

Vid refraktär angina:

- Tillägg akut PTCA/CABG under skydd av IIb/IIIa-blockad

Långtidsbehandling hos medicinskt stabiliserade patienter

(Riskbedömning på grundval av ålder, riskfaktorer, tidigare hjärtsjukdom, hjärtfunktion och tecken på ischemi, se ruta på föregående sida)

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

Hög risk – kvarstanna på sjukhus till invasiv åtgärd:

- Fortsatt ASA, lågmolekylärt heparin och antianginös medicinering
- Belastningsprov oftast onödigt och olämpligt
- Brådskande PTCA/CABG inom 1–2 dygn

kunde finna några signifikanta skillnader avseende frekvensen återinsjuknanden. I den nyligen rapporterade ESSENCE-studien [30] jämfördes 2–3 dagars subkutant lågmolekylärt heparin med intravenöst standardheparin (ca 3 000 patienter) varvid frekvensen återinsjuknande var något lägre med lågmolekylärt heparin även vid uppföljning efter en månad och ett år. På basen av erfarenheterna från dessa 6 000 randomiserade patienter kan konstateras att lågmolekylärt heparin är den koagulationshämmare som idag har den bäst dokumenterade tilläggs effekten till ASA vid instabil kranskärlssjukdom. Ett skydd mot progress av kranskärlstrombos kan uppnås med subkutana injektioner 100–120 anti-Xa E/kg var tolfte timma utan laboratoriekontroller. Behandlingen kan ges under längre tid 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.

Direkta trombinhämmare: Direkta trombinhämmare hämmar det sista nyckelsteget i koagulationskaskaden, det vill säga trombins nedbrytning av fibrinogen till fibrin. Modells substansen för denna princip är blodigeln antikoagulantium hirudin. I kliniska prövningar har även syntetiska lågmolekylära trombinhämmare som argatroban, efgatran och inogatran använts. Dessa preparats inaktivering av trombin är oberoende av cirkulerande antitrombin, och till skillnad från hepariner inaktiveras även det trombin som är bundet till tromben. Samtliga testade substanser måste ännu ges som intravenösa APTT-kontrollerade infusioner. Flera stora välkontrollerade studier har genomförts [31–35] utan att man ännu kunnat visa några fördelar framför heparininfusion. Vid användande av högre doser finns indikationer på att man i akutskedet kan nå något bättre effekter än med heparin [36], men samtidigt ökar risken för 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. Detta kan bero på en under längre tid pågående läkningsprocess av det instabila placket och/eller en kvarstående förhöjd koagulationsaktivitet. Även efter kombinationsbehandling med ef-

ektiv trombocythämning och koagulationshämmning i akutskedet av instabil kranskärlssjukdom kvarstår en hög risk för nya komplikationer under de närmaste månaderna. Såväl i den svenska FRISC-studien [28] med lågmolekylärt heparin 5–7 dagar som i den nyligen rapporterade PURSUIT-studien [26] med heparin och IIb/IIIa-hämning i 3 dagar noterades 10–15 procent risk för hjärtinfarkt eller död efter 1–3 månader trots fortsatt ASA-behandling. I FRISC-studien gjordes därför ett försök med förlängd behandling med en lägre dos lågmolekylärt heparin en gång dagligen under 5 veckor. Under denna förlängda behandling noterades en fortsatt skyddseffekt särskilt hos patienter med högre risk för komplikationer, som de med förhöjt troponin-T [37]. Initialt under de första dagarna efter dosändringen noterades dock tecken på reaktivering med en ökad frekvens reinfarkter, vilket talar för att full dos koagulationshämmning (låg molekylärt heparin två gånger dagligen) behövs även vid långtidsbehandling [28]. Även vid kombination av ASA med oral koagulationshämmare behandling har låga doser koagulationshämmare visat sig otillräckliga [38], medan sedvanliga terapeutiska doser visat lovande resultat [36, 40]. Hos patienter som ej tolererar ASA är oral koagulationshämmning troligen ett likvärdigt alternativ som skydd mot återfall efter en episod av instabil kranskärlssjukdom, även om denna behandling främst finns dokumenterad efter akut hjärtinfarkt [41]. För närvarande pågår och planeras flera studier som utvärderar nyttan av fortsatt intensiv tromboshämmande behandling vid instabil kranskärlssjukdom genom att kombinera ASA med endera av lågmolekylärt heparin, PEG(polyetylen glykol)-hirudin, klopidogrel eller orala glykoprotein IIb/IIIa-hämmare. Innan nya tromboshämmande behandlingar kan införas som rutinbehandling krävs dock såväl övertygande effekter mot kardiella komplikationer som dokumentation av säkerheten, eftersom betydelsen av blödningskomplikationer, särskilt vid långvarig terapi, ökar.

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 för allvarliga blödningar. De kliniska studier som utförts har ej heller kunnat påvisa några gynnsamma effekter av trombolysbe-

handling vid instabil kranskärlssjukdom [42, 43].

Tidig revaskularisering

Refraktär angina: Akuta och brådskande kranskärls ingrepp på grund av instabila tillstånd utgör en ökande andel av de ingrepp på patienter som åtgärdas med PTCA eller bypass-operation. Trots den intensiva medicinska behandlingen kan ca 10 procent av patienterna ej stabiliseras. Om patienterna har upprepade episoder av smärtor eller ischemi under de första 1–2 dygnens intensiva behandling bör kranskärlsröntgen och revaskularisering utföras utan dröjsmål. Patienter som är aktuella för tidig revaskularisering bör fortsätta sin orala och parenterala tromboshämmande behandling fram till ingreppet [6, 7].

Invasiv eller noninvasiv strategi hos medikamentellt stabiliserade patienter:

Hos övriga patienter är indikationerna och tidpunkten för kranskärlsröntgen och revaskularisering vid instabil kranskärlssjukdom mycket varierande mellan olika sjukhus. Bland de patienter som kliniskt »stabiliseras» av den medicinska behandlingen sänds 30–40 procent till kranskärlsutredning och revaskularisering inom de närmaste 6–12 månaderna [2, 3]. Eftersom minst hälften av patienterna antingen går till revaskularisering eller drabbas av hjärtinfarkt eller död under första halvåret efter en episod av instabil kranskärlssjukdom, kan det te sig befogat att låta alla patienter tidigt genomgå kranskärlsröntgen med tanken att tidig revaskularisering skulle kunna vara det bästa skyddet mot smärtrecidiv och hjärtinfarkt. Tidig kardioangiografi har också fördelen att snabbt identifiera patienter vars prognos skulle kunna förbättras av revaskularisering följt av snabb utskrivning från sjukhuset och minskat behov av återintagning på grund av den samtidiga minskningen av anginabesvären. I TIMI IIIb-studien [43], där patienter med instabil angina randomiserades till kranskärlsröntgen–PTCA, antingen alla inom 48 timmar eller endast dem med tecken på ischemi, spontant eller vid stresstest, uppnåddes ingen skillnad i mortalitet eller hjärtinfarkt, men man fick färre återintagningar på grund av angina i den invasiva gruppen. I en senare studie där en invasiv strategi med rutinmässig kranskärlsröntgen jämförs med en selektiv strategi med kranskärlsröntgen endast vid tecken på ischemi vid arbetsprov [44] efter icke Q-vågsinfarkt har noterats en högre mortalitet och strokerisk med den invasiva strategin och ingen skillnad i infarktfrekvens. Uppenbarligen utgör patienter med instabil kranskärlssjukdom en heterogen

grupp med en varierande risk för komplikationer såväl utan som med kranskärlsngrepp. Noninvasiva undersökningar med troponin T-analys, ischemiregistrering, arbetsprov (eller andra stresstest) och ekokardiografi utförs idag rutinmässigt på flertalet patienter före utskrivningen efter en episod av instabil angina eller infarkt. Dessa test bör ha goda möjligheter att identifiera flertalet patienter med allvarlig ischemi, vilka har de största vinsterna med revaskularisering [45, 46]. Den enda patientgrupp som i randomiserade studier visats erhålla någon överlevnadsvinst med tidig revaskularisering efter instabil angina är de som genomgår bypass-kirurgi på grund av 3-kärlsjukdom i kombination med nedsatt vänsterkammarfunktion [47], vilka oftast kan identifieras med dessa noninvasiva test.

Selektiv strategi

De senaste årens studier har alltså väl dokumenterat de gynnsamma symptomlindrande och infarktförebyggande effekterna av kombinationsbehandling med trombocyt- och koagulationshämmande läkemedel i akutskedet vid instabil kranskärlssjukdom. Ca 10 procent av patienterna är dock »refraktära» och har fortsatta episoder av ischemi trots mediciner. Detta tillstånd kan hävas med akut revaskularisering med PTCA eller bypass-kirurgi, vilket bör utföras utan dröjsmål om den medicinska behandlingen ej har tillräcklig effekt inom 1–2 dygn. Även bland övriga patienter återinsjuknar ca 10–15 procent av patienterna med hjärtinfarkt, och 30 procent behöver revaskulariseras på grund av ischemi under de närmaste 3–6 månaderna trots den sedvanliga behandlingen med ASA och antianginösa läkemedel.

Risken för återinsjuknande kan värderas genom en kombination av den kliniska sjukdomsbilden och resultaten av enkla undersökningar som troponin T-nivå, ischemiregistrering och olika typer av stresstest. Vid påtagligt ökad risk för återinsjuknande, som tecken på allvarlig ischemi, finns anledning att överväga brådskande kranskärlsröntgen eftersom tidig revaskularisering hos dessa patienter minskar risken för framtida komplikationer. Hos dessa patienter finns också anledning att fortsätta den trombocytskyddande kombinationsbehandlingen fram till revaskulariseringsingreppet.

Hos övriga patienter finns idag ingen säker dokumentation om det långsiktiga förloppet bäst påverkas med en mer långvarig kombinationsbehandling med trombocyshämmande läkemedel utöver ASA och/eller med tidig revaskularisering. I flera kommande randomiserade

studier, bland annat den pågående skandinaviska FRISCII-studien, utvärderas och jämförs nu dessa behandlingsalternativ. I dessa studier används också de moderna sekundärpreventiva insatserna, liksom de nya metoderna för revaskularisering med stent och vid behov fibrinogenreceptorblockad. Tills vi har resultaten från dessa undersökningar finns inga dokumenterade fördelar med en direkt invasiv framför en primärt noninvasiv strategi hos patienter utan allvarlig angina eller allvarlig ischemi. Vid begränsade resurser för invasiva ingrepp kan därför en selektiv strategi rekommenderas med begränsning av tidig kranskärlsröntgen till patienter med spontant recidiverande eller vid belastningsprov påvisad allvarlig angina eller ischemi. Hos dessa patienter finns god anledning att tro att kranskärlssjukdomen skall kunna stabiliseras med sekundärprevention i form av kolesterolsänkning med statiner, rökstopp, blodtrycksnormalisering, diabeteskontroll och kombinationsbehandling med trombocyshämmande läkemedel.

Referenser

1. Sjukvården i Sverige. SoS rapport. 1995; 25: 91-9
2. Wallentin L and the Research group on instability of coronary artery disease in Sweden. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: Long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. *J Amer Coll Cardiol* 1991; 18(7): 1587-93.
3. Fragmin-during-instability-in-coronary-artery-disease-study-group. Low-molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-8.
5. Trombolys vid hjärtinfarkt och behandling av instabil kranskärlssjukdom Stockholm: Socialstyrelsen, 1990. SoS rapport 1990: 12.
6. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Cheitlin MD, Concannon CA et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
11. Conti CR. Treatment of ischaemic heart disease. Role of drugs, surgery and angioplasty in unstable angina patients. *Eur Heart J* 1997; 18 suppl B: 11-5.
14. Yusuf S, Anand S, Avezum A Jr, Flather M, Coutinho M. Treatment for acute myocardial infarction. Overview of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996; 17 suppl F: 16-29.
15. Patrono C, Renda G. Platelet activation and inhibition in unstable coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997; 80: 17-20.
16. Antiplatelet trialists' collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. In: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
18. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
23. Tcheng JE. Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: putting the EPIC, IMPACT II, RESTORE, and EPILOG trials into perspective. *Am J Cardiol* 1996; 78: 35-40.
24. White HD. Roundtable panel discussion:

the role of glycoprotein IIb-IIIa receptor inhibitors in acute ischemic coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997; 80: 44-8.

26. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ. Trials in myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 3814-6.
27. Wallentin L. Low molecular weight heparins: a valuable tool in the treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1996 17: 1470-6.
28. 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.
30. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S 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* 1997; 337: 447-52.
32. White HD. Clinical trials of direct thrombin inhibitors in acute ischaemic syndromes. *Thromb Haemost* 1997; 78: 364-6.
37. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43-8.
43. 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.
47. Luchi R, Scott S, Deupree R, and the principal investigators and their associates of veterans administration cooperative study no. 28. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1987; 316: 977-84.

En fullständig referenslista kan erhållas från Lars Wallentin, Kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala.

Summary

Early management of unstable coronary artery disease; coronary angioplasty a first-line measure in high-risk cases

Lars Wallentin, Bo Lagerqvist, Elisabeth Ståhle, Eva Swahn

Läkartidningen 1998; 95: 3295-9

Unstable coronary artery disease is currently the major cause of admissions to coronary intensive care units, accounting for 30–40 per cent of cases. The underlying cause is rupture of an atherosclerotic plaque, coronary blood flow being impeded by a superimposed thrombus. New and more effective antithrombotic drugs are becoming increasingly available. Simultaneous early coronary angioplasty, stenting or bypass surgery provide the most effective amelioration of symptoms. Early revascularisation has not hitherto been found to reduce the risk of myocardial infarction or mortality in patients without signs of severe ischaemia. In this large category of cardiac patients, treatment strategy selection is of considerable importance to the effective utilisation of resources.

Correspondence: Professor Lars Wallentin, Dept of Cardiology, Akademiska sjukhuset, S-751 85 Uppsala.