

# Kapittel 5: Vurdering før utskrivning etter akutt hjerteinfarkt

## 5.1 Hjerterehabilitering og livsstilstiltak

Ved de fleste norske sykehus har man nå innført hjerterehabiliteringsavsnitt. Der vil et tverrfaglig team ta seg av informasjon m.h. på diett, røykestopp, fysisk aktivitet og sosiale tiltak m.h. på arbeidssituasjon, hjemmesituasjon osv. Således bør pasientene meldes dit så snart tilstanden er stabilisert og tiden for utskrivelse nærmer seg. Vi kan selv anbefale ”hjerteskolene” slik den har blitt praktisert i Tønsberg (1).

## 5.2 Medikamentell sekundærprofylakse

Dokumentasjon for effekt av medikamentell sekundærprofylakse på såkalte ”harde endepunkter” etter et hjerteinfarkt foreligger nå for følgende medikamentklasser (med referanse til de mest sentrale postinfarktstudier som dokumentasjonen er bygget på).

- Acetylsalisylsyre (ISIS-2 (2))
- Marevan (WARIS 1 (3) -2 (4) og APRICOT II (5))
- Clopidogrel (CURE (6), CLARITY (7))
- Betablokkere (Norwegian Timolol Trial (8), BHAT (9) og GMT (10))
- Statiner (CARE (11), PROVE-IT (12))
- ACE-hemmere ved hjertesvikt og/eller VV EF < 40 % (AIRE (13), SAVE(14),
- Betablokkere gitt i tillegg til ACE hemmere til postinfarktpasienter med VV EF ≤ 40 (CAPRICORN (15))
- A2-hemmere ved hjertesvikt og/eller VV EF < 40 % hos pasienter som ikke kan ta ACE-hemmere (VALIANT (16))

I det følgende vil vi gå gjennom noen betraktninger omkring dokumentasjonen og nåværende anbefalinger for denne behandling. For hver medikamentgruppe gjengis hvordan praksis p.t.

er ved 42 norske sykehus basert på de som svarer på spørreundersøkelsen i juli 2006.

### 5.2.1 Acetylsalisylsyre

Doseringen i den store ISIS-2 studien var 160 mg dgl (2), og behandlingstiden var bare 5 uker. Men en stor metaanalyse fra 2002 (17) har vist at 75 mg dgl er like effektivt som 160 mg, og de siste Europeiske Retningslinjer anbefaler på grunnlag av dette mer eller mindre livslang behandling etter infarkt (18). Derfor har de fleste nå ekstrapolert dataene slik at alle med et akutt hjerteinfarkt utskrives med Albyl E 75 mg dgl. på ubestemt tid.

I spørreundersøkelsen ble ASA uten unntak gitt til alle med AKS forutsatt fravær av kontraindikasjoner.

### 5.2.2 Clopidogrel

Basert på resultatene i CURE-studien (6) skal i praksis alle med UAP og NSTEMI behandles med clopidogrel i tillegg til ASA i 9 mnd uansett om de har fått utført PCI eller ikke. Den nylig publiserte CLARITY-studien (7) har også vist at clopidogrel gitt i forbindelse med trombolytisk behandling av STEMI er gunstig for å holde den infarktrelaterte arterie åpen, i tillegg til å redusere kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og residiverende ischemi etter 30 dager. Laddningsdosen i CLARITY var på 300 mg etterfulgt av 75 mg dgl. frem til angiografi som ble gjort i gjennomsnitt 84 timer etter oppstart med clopidogrel eller placebo. Vi vet i dag ikke hvor lenge pasienter med trombolysbehandlet STEMI uten å få gjort PCI skal behandles med clopidogrel. Mange vil trolig ekstrapolere dataene fra CURE slik at også disse pasientene får 9 mnd. behandling.

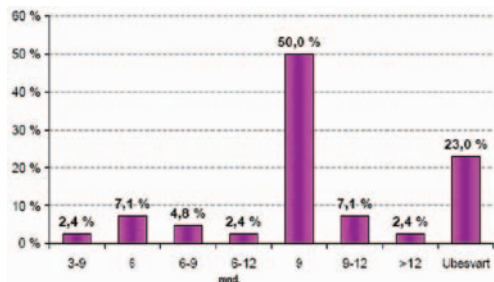
For pasienter som går til primær PCI for STEMI, anbefales i de nye europeiske retningslinjer (20) en laddningsdose på 600 mg før prosedyren. Generelt skal alle pasienter som får utført PCI forbehandles med clopidogrel. Behandlingen skal initieres minst 6 timer før prosedyren med en laddningsdose på 300 mg. Hvis dette av

praktiske hensyn ikke er mulig, bør man bruke en laddningsdose på 600 mg minst 2 timer før PCI (20,21). Etterbehandlingen ved PCI for STEMI er i prinsippet den samme som ved PCI for NSTEMI og UAP, nemlig i 9-12 mnd

CHARISMA - studien (22) hadde som hensikt å belyse hvorvidt langtidsbehandling med clopidogrel og ASA bedret prognosen hos 15 603 høyrisikopasienter sammenlignet med ASA og placebo. Man fant der ingen effekt på det primære endepunkt (hjerteinfarkt, hjerneslag eller kardiovaskulær død) i løpet av en median oppfølging på 28 mnd. Siden man der ikke inkluderte pasienter med et akutt koronarsyndrom, ga ikke denne store studien noe svar på hvorvidt kombinert behandling med clopidogrel og ASA bør vare i lengre tid enn 9 mnd etter et hjerteinfarkt.

I de siste par år har det vært fokusert på muligheten at ”drug eluting stents” (DES) kan disponere for ”late angiographic stent thrombosis” (LAST). Man venter nå på randomiserte studier som kan bekrefte hvorvidt man bør forlenge behandlingstiden med clopidogrel kombinert med ASA til 18 mnd, evt. lengre etter implantasjon av DES. I et nylig publisert ”science Advisory”, anbefaler Grines et al 12 mnd. kombinert behandling med ASA og clopidogrel etter implantasjon av DES (23).

I spørreundersøkelsen fremkom at 88 % av sykehusene ga clopidogrel til alle med NSTEMI-AKS. På spørsmålet om hvor lenge de ga clopidogrel etter NSTEMI/UAP fikk vi svar fra bare 32 av sykehusene, og fordelingen av tidsperioden blant disse er vist i figur 32. Dette innebærer for det første en viss usikkerhet pga den lave svarprosent, og for det andre at majoriteten av de som svarte behandlet i 9 mnd eller mer. Det ble praktisert lengre behandlingstid etter DES

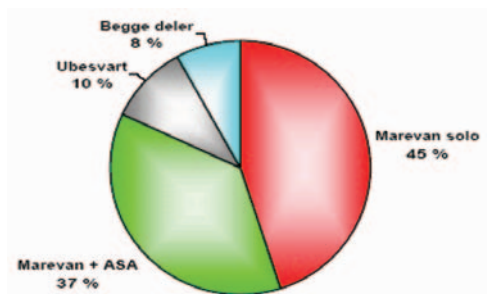


Figur 32. Tid for behandling med clopidogrel etter NSTEMI/UAP ved 32/42 norske sykehus som svarte på spørsmålet i juli 2006.

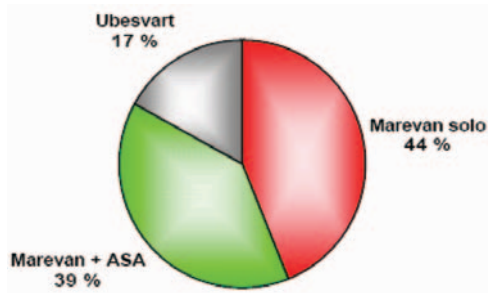
enn etter metallstent, men ingen ble behandlet lengre enn i 12 mnd.

### 5.2.3 Marevan

WARIS studiene har for det første vist at Marevan er bedre enn placebo i å forhindre død, hjerteinfarkt og hjerneslag etter infarkt (3) og at Marevan er bedre enn ASA i så måte (4). Aller best kom man ut av det med kombinasjonen ASA 160 mg dgl og Marevan med INR 2-2.5 (4), riktignok med en signifikant økning av blødningskomplikasjoner. Lignende resultater ble oppnådd i APRICOT II (5). Derfor er det kanskje noe skuffende at Marevanbehandling hos postinfarkt pasienter med sinusrytme ikke har blitt mer omfattende, og at ASA er og blir det anbefalte førstevalg. I de siste europeiske retningslinjer for NSTEMI er ikke Marevan en gang nevnt (18). Om STEMI heter det, etter omtale av resultatene i WARIS-2 og APRICOT II: ”På nåværende tidspunkt kan man ikke anbefale rutinemessig bruk av orale antikoagulantia og ASA etter akutt hjerteinfarkt. Marevan kan være et alternativ til pasienter som ikke tolererer ASA” (19).



Figur 33. Andel pasienter som får Marevan alene eller Marevan + ASA ved hjerteinfarkt komplisert med atrieflimmer – 42 norske sykehus pr. juli 2006



Figur 34. Andel pasienter som får Marevan vs. Marevan kombinert med ASA etter et hjerteinfarkt komplisert med påvisbar intraventrikulær trombe.

I spørreundersøkelsen fremkom at ingen sykehus praktiserte Marevan rutinemessig etter hjerteinfarkt. Men pasienter med påviste ventrikkeltromber eller med atrieflimmer fikk Marevan, og da i ca. halvparten av tilfellene kombinert med ASA (figur 33 og 34).

### 5.2.4 Statiner

I praksis får nå alle med gjennomgått hjerteinfarkt et statin under sykehusoppholdet, og våre myndigheter har fastslått at det skal foreskrives simvastatin 40 mg dgl. Mange av oss er ikke enige i en slik "tvangsforskrivelse". Dagens system innebærer imidlertid en mulighet for å gi pasientene et annet og mer potent statin av "tungtveiende medisinske grunner". I de siste år har det kommet flere studier som støtter opp om at "the lower is better". Behandling av pasienter med akutt koronarsyndrom i PROVE-IT (23) med atorvastatin 80 mg ga en reduksjon av LDL kolesterol fra 2,74 til 1,60 mMol/l, mens tilsvarende reduksjon med pravastatin 40 mg var fra 2,74 til 2,46 mMol/l. Selv om studien bare hadde en oppfølgingstid på 2 år, var det en signifikant reduksjon av det primære endepunkt på 16 % (95 % KI 5-25 %) med atorvastatin 80 mg. Lignende resultater er sett hos pasienter med stabil koronarsykdom behandlet med atorvastatin 80 mg sammenlignet med atorvastatin 10 mg (24) og atorvastatin 80 mg sammenlignet med simvastatin 40 mg i IDEAL-studien (25). Selv om effekten på det primære endepunkt i IDEAL-studien ikke var signifikant, går resultatene i alle disse studier i samme retning, nemlig at ytterligere kolesterolreduksjon utover det man kan oppnå med myndighetenes "standardbehandling", vil ha en gunstig langtidseffekt i å forebygge kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det siste ord er nok ikke sagt i denne sammenheng. Derfor pågår det nå en studie som heter IMPROVE-IT, hvor man inkluderer pasienter med akutt koronarsyndrom til enten simvastatin 40 mg og placebo eller simvastatin 40 mg og ezetimibe 10 mg, for å se om en ytterligere kolesterolsenkning på ca. 15 % kan ha en gunstig effekt.

Inntil videre får man bruke skjønn og vurdere den enkelte pasient ut fra vedkommendes risikoprofil og lipidnivå, hvorvidt man av tungtveiende medisinsk grunner velger å gå utover behandling med simvastatin 40 mg til eksem-

pelvis atorvastatin 80 mg eller annen mer potent kolesterolreduksjon.

Europeiske retningslinjer for statinbehandling etter hjerteinfarkt er ikke revidert etter at de nyeste studiene er publisert. I STEMI-retningslinjene fra 2003 heter det: "Statiner skal foreskrives hvis total kolesterol ikke kommer under 5,0 mMol/L med diett" (19).

I de siste NCEP retningslinjer fra USA i 2004 (26, etter presentasjonen av PROVE-IT), heter det:

"Inntil vi får flere studier er et mål for LDL kolesterol < 1,8 mMol/l et alternativ for høyrisikopasienter, mens et nivå på < 2,5 mMol/l er en sterk anbefaling. Høyrisikopasienter, hvor LDL < 1,8 mMol bør tilstrebes, er de med etablert koronarsykdom pluss:

1. Multiple risikofaktorer, særlig diabetes
2. Alvorlige og dårlig kontrollerte risikofaktorer (spesielt fortsatt røyking)
3. Multiple risikofaktorer knyttet til metabolsk syndrom (høye triglyserider og lavt HDL)
4. På grunnlag av PROVE-IT (24) pasienter med akutt koronarsyndrom."

Det presiseres at det alternative behandlingsmål på LDL < 1,8 mMol/l ikke gjelder for individer som ikke representerer høy risiko.

I spørreundersøkelsen ga 46 % av sykehusene simvastatin 40mg etter AKS, mens bare 18 % praktiserte atorvastatin 80 mg. De resterende 39 % ga statin etter "individuell vurdering" uten å binde seg opp mot noen fast rutine.

### 5.2.5 Betablokkere

Postinfarkt behandling med betablokkere bygger på studier fra 70/80-tallet, da pasientene stort sett fikk betablokker eller placebo uten noen annen behandling av betydning. De viktigste studiene fra den gang er gjengitt i tabell 7, og viser at den perorale behandling ble påbegynt først etter flere dager, og at oppfølgingstiden var relativt kort (gjennomsnittlig 17 mnd i den norske timolol-studien (8)). I den minste studien (10) startet man med metoprolol iv. på et tidlig tidspunkt, men verken denne eller andre studier (28,29) har vist noen klar gevinst av å gi alle infarkt pasienter iv. betablokker på et tidlig tidspunkt. I den eneste studien som gjenspeiler dagens tilleggsbehandling (15) ble bare pasienter med VV EF < 40 % inkludert, og studiebehandlingen ble gitt i tillegg til en ACE-hemmer.

**Tabell 7.** Langtidsstudier (= 3 mnd) på betablokkerbehandling etter gjennomgått hjerteinfarkt

A. Studier hvor man ikke hadde målt VV ejsksjonsfraksjon (EF) før inklusjon

	Medikament	Tid fra infarkt til inklusjon (gj.sn.)	Initialdose	Måldose	Tid til måldose	Gj.sn. oppfølging	antall inkluderte
GMT (3)	metoprolol	< 48 (11 ± 3) timer	15 mg i.v. så 50 mg x 4 p.o.	100 mg x 2	2 døgn	3 mnd.	1395
NTS (4)	timolol	6 - 27 (14) dager	5 mg x 2 p.o.	10 mg x 2	2 døgn	17 (12-33) mnd.	1884
BHAT (5)	propranolol	5 - 21 (14) dager	20 mg p.o. så 40 mg x 3 p.o.	60-80 mg x 3	2 døgn	25 mnd.	3837

B. En studie hvor VV EF var målt og pasientene ble inkludert hvis den var < 40 %

CAPRICORN (6)	carvedilol	3-21 (10) dager	6,25 mg x 1 p.o. så 6,25 mg x 2	25 mg x 2	4-6 uker	15 mnd.	1959
---------------	------------	-----------------	---------------------------------	-----------	----------	---------	------

GMT = Gothenburgh Metoprolol Trial; NTS = Norwegian Timolol Study; BHAT = betablokker Heart Attack Trial

Istedenfor en rask opptrapping som i de gamle studier, fikk disse pasientene måldosen med karvedilol 25 mg x 2 først etter gradvis opptitring i 4-6 uker.

Paradoksalt nok er derfor dokumentasjonen for betablokkerbehandling av dagens velbehandlede postinfarktpasienter kun tilstede for de som ender opp med en VV EF < 40 %. Men vi har hittil valgt å ekstrapolere dataene fra de gamle studier til også å gjelde for pasienter med velbevart VV EF og hvor en økende majoritet er blitt behandlet med revaskulerende tiltak (hovedsakelig PCI) i akuttforløpet. I tillegg til ledsagende medikamentell behandling som skissert i dette kapitlet, er det klart at de har et helt annet risikonivå og representerer en annen populasjon enn pasientene som var med i de gamle studier.

Et annet paradoks er at ingen bruker verken timolol, inderal eller metoprolol tartrat som skissert i tabell 7. De vanligste doseringer er nå metoprolol succinat (Selo-Zok) 100-200 mg dgl, karvedilol 12,5-25 mg x 2 eller atenolol 25-50 mg x 2. Selv om behandlingstiden var kort i de gamle studier har mange også ekstrapolert til å behandle postinfarktpasienter på ubestemt tid uansett om de trenger betablokker for blodtrykket eller ikke.

Vi bare spør om ikke tiden snart er moden for en randomisert studie med betablokker vs. placebo hos av dagens postinfarktpasienter som er revaskularisert og med en VV EF ≥ 40 %?

For praktiske formål anbefales å kategorisere pasientene etter VV EF over eller under 40 %. For de med velbevart EF kan man trappe opp dosen i løpet av noen få dager, mens man

hos de med nedsatt EF bør først gi en ACE-hemmer og så trappe opp dosen gradvis i løpet av 4-6 uker som praktisert i CAPRICORN (15, tabell 7).

Selv om majoriteten av norske sykehus i spørreundersøkelsen fortsatt gir peroral betablokker til alle med AKS, er det noen få som nå reserverer seg. Det gjelder pasienter med mindre infarkter som er normotensive og fullstendig revaskularisert. Ca. 20 % har også innført en tidsbegrensning med revurdering etter ½ - 5 år. Faktorer som da vurderes er VV funksjon, angina pectoris, grad av revaskularisering og hypertoni.

### 5.2.6 ACE-hemmere

Det er ingen diskusjon om indikasjonen for ACE-hemmere hos pasienter som har hjertesvikt under forløpet av et akutt infarkt og/eller med en VV EF < 40 %. Dette understreker at det er viktig å undersøke de fleste infarktpasienter med ekkokardiografi under det aktuelle sykehusopphold. Praktisk oppstart med ACE-hemmere hos slike pasienter er vist i tabell 8, som bygger på det de gjorde i to studier hvor effekten av denne behandling er godt dokumentert (13,14).

Diskusjonstemaet har vært om også postinfarkt pasienter med VV EF ≥ 40 % skal ha sekundærprofylakse med ACE-hemmer. Årsaken er at to store studier har vist gunstig effekt på harde endepunkter hos høyrisikopasienter behandlet med ramipril (30) og pasienter med koronarsykdom behandlet med perindopril (31). Ingen av disse pasientene hadde klinis-

**Tabell 8:** Oppstart med ACE-hemmere i 2 store postinfarkt studier: SAVE og AIRE.

	Save N=2250	Aire N=1986
Design	lukket	lukket
Inklusjon etter infarkt, dager (min-maks)	11 (3-16)	5 (2-10)
Medikament	captopril	ramipril
Testdose, mg	6.25	nei
Stardose ved randomisering, mg	12.5 x 1	2.5 x 2
Måldose ved utskr.	25 x 3	5 x 2
Måldose etter utskr.	50 x 3	5 x 2
Kontroll etter utskr.	2 uker	4 uker
Kontroll deretter, mnd.	Hver 3.	Hver 3.

ke holdepunkter for hjertesvikt eller VV EF < 40 %. En tredje studie, PEACE (32) kom senere med inklusjon av stabile koronarpatienter hvor ingen hadde hatt hjerteinfarkt innen 3 mnd i forveien, og alle skulle ha VV EF  $\geq$  40 %. De fikk behandling med trandolapril eller placebo, og studien var negativ m.h. på effekt på harde endepunkter. Forfatterne påpekte at risikonivået hos pasientene var lavere i PEACE enn i de to andre (HOPE og EUROPA), og at dette kunne forklare den manglende effekten.

Strengt tatt har vi dermed ingen bevis for at ACE-hemmer behandling gitt umiddelbart etter et hjerteinfarkt har noen dokumentert effekt hos pasienter med VV EF  $\geq$  40 %. Men hva sier de europeiske retningslinjene? For NSTEMI / UAP er det ingen konklusive anbefalinger (18), mens for STEMI anføres at ACE-hemmer behandling på linje med ASA og betablokker kan forsvares hvis toleransen er god (19). Heller ikke i retningslinjene for bruk av ACE-hemmere hos pasienter med kardiovaskulær sykdom våger man seg ut på noen klare konklusive anbefalinger for slik behandling etter et hjerteinfarkt uten svikt eller VV dysfunksjon (33).

Går vi inn på de Amerikanske retningslinjer, påpekes at ved NSTEMI / UAP (34) skal ACE-hemmere kun gis til pasienter med hjertesvikt, VV dysfunksjon (VV EF < 40 %), hypertensjon eller diabetes. Men ved STEMI (34) anføres

uten reservasjon at det er anbefaling i klasse I for at alle skal foreskrives en ACE-hemmer ved utskrivelsen forutsatt fravær av kontraindikasjoner (bevisnivå A). De trekker da inn HOPE-studien og diverse sekundæranalyser fra de initiale ACE-hemmer studiene på hjertesvikt.

Ut fra disse betraktninger kan pasienter med STEMI gies en ACE-hemmer, spesielt siden mange av disse uansett vil ha en stor VV med nedsatt VV EF.

I spørreundersøkelsen ble ACE-hemmere gitt kun til pasienter med VV EF < 40 % ved 71 % av sykehusene. Bare 12 % ga dem til alle med AKS og resten anga individuell vurdering ut fra VV dyskinesi og klinisk svikt uten nødvendigvis å holde seg til VV EF.

### 5.2.7 Angiotensin-2 hemmere

Bruken av A-2 hemmere post infarkt har ikke vært studert så inngående som for ACE-hemmere, som fortsatt anses som førstevalg for å hemme renin-angiotensin-aldosteron systemet i langtidsbehandlingen etter STEMI (35). Basert på VALIANT-studien (16), anbefaler de nyeste amerikanske retningslinjer for STEMI at Valsartan (dose 160 mg x 2) bør foreskrives til pasienter med VV dysfunksjon og som ikke kan tolerere en ACE-hemmer (34). Amerikanerne ekstrapolerer også funnene i CHARM-studien (36) til å gjelde for post-STEMI pasienter, slik at også candesartan har dokumentert effekt i denne sammenheng (anbefaling for begge medikamenter: Klasse IIa, bevisnivå B). Basert på funnene i CHARM, anbefales også at kombinasjonen ACE-hemmer og A-2 hemmer kan overveies brukt hos pasienter med persisterende symptomatisk hjertesvikt og VV EF < 40 % (anbefaling klasse IIb, bevisnivå B). Den foretrukne A2-hemmer bør da være candesartan, basert på funnene i CHARM (36).



## 5.3 Profylakse mot plutselig død – ICD / antiarytmisk behandling

Viktige referanser (finnes på <http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/>)

- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death.

### 5.3.1 Antiarytmika som profylakse mot plutselig død

Betablokker bør gis til alle pasienter med arytmi etter hjerteinfarkt. Amiodarone og sotalol kan gis for å redusere symptomer på grunn av ventrikkeltachykardi evt. i kombinasjon med ICD (klasse IIb bevisnivå C). Prognosen er relativt god (2-4 % mortalitet) ved stabil VT med EF over 40 % og det er rimelig å begynne med betablokker, evt. med tillegg av amiodaron, alternativt sotalol, men det er ikke vist noen effekt på mortalitet.

Profylaktisk antiarytmisk behandling for å redusere mortalitet er ikke indisert (klasse III bevisnivå B). Klasse Ic medikamenter skal ikke gis pasienter med tidligere infarkt (klasse III bevisnivå A).

### 5.3.2 VT/VF ved akutt infarkt

VF og VT som oppstår i forbindelse med akutt infarkt (første 2 døgn) er forbundet med øket hospital mortalitet, men ikke langtidsmortalitet. Pasienter med vedvarende VT i forbindelse med lavtroponininfarkt skal behandles som VT pasienter uten troponinstigning (klasse I bevisnivå C). For pasienter med infarktskadet ventrikkel som kommer inn med VT/VF er det vanskelig å skille mellom arytmiutløst troponinutslipp og akutt infarkt.

### 5.3.3 Sekundærprofylaktisk ICD innleggelse

Sekundærprofylakse med ICD innleggelse er indisert ved overlevd hjertestans eller hemodynamisk ustabil VT hos pasienter med venstre ventrikkel dysfunksjon etter tidligere infarkt (klasse I bevisnivå C). ICD innleggelse er indisert ved hemodynamisk stabil VT hos pasienter med VV EF under 30 – 40 %.

ICD innleggelse må vurderes ved residiverende VT hos pasienter med tidligere infarkt og god venstre ventrikkelfunksjon forutsatt optimal medikamentell behandling.

### 5.3.4 Primærprofylaktisk ICD innleggelse

Ifølge guidelines anbefales primærprofylaktisk ICD innleggelse for pasienter med venstre ventrikkel dysfunksjon på grunn av tidligere infarkt (minst 40 dager postinfarkt) med EF under 30 – 40 % (klasse I bevisnivå C). Studiene viser en klar overlevelsesgevinst med ICD. Imidlertid er gevinsten mindre enn ved ”klassiske” ICD-kriterier. Det må implanteres 14 ICD’er for å hjelpe én pasient. ICD’er er dyre og det er forbundet med til dels betydelige praktiske og psykiske problemer å ha ICD. Kostnadene (økonomisk og menneskelig) gjør kost/nytte effekten av slik primærprofylaktisk behandling usikker. T-wave alternans (TWA) er imidlertid en undersøkelse som kan hjelpe til å skille ut pasienter med lav risiko (klasse IIa bevisnivå A).

## 5.4 Antihypertensiv behandling

Utover betablokkere, ACE-hemmere og A-2 hemmere gitt på de kriterier som er omtalt, kan også thiaziddiuretika og kalsiumantagonister være aktuelle. Samtidig hjertesvikt taler for diuretika, mens angina pectoris kan være et argument for å bruke en kalsiumantagonist. I ACTION-studien på pasienter med stabil koronarsykdom (37) hadde halvparten av de inkluderte hatt et hjerteinfarkt. Behandling med Adalat Oros ga en signifikant reduksjon av det primære endepunkt sammenlignet med placebo i subgruppen med blodtrykk > 140/90 mmHg ved inklusjon.

## 5.5 Hjertesviktbehandling

Ved siden av behandling med ACE-hemmere og betablokkere, kommer diuretika og evt. digitalis inn som symptomatisk behandling på individuelt grunnlag.

Betablokkere er nå vel dokumentert i behandlingen av pasienter med nedsatt ejectivesfraksjon. Ved siden av CAPRICORN (15) med dokumentert effekt for karvedilol, anses det rimelig å ekstrapolere resultatene fra CIBIS 2 (38) (måldose bisoprolol 10 mg dgl, - opptrapping fra 1,25 mg dgl. i løpet av ca. 4 uker) og MERIT (39) (måldose metoprolol CR/XL 200 mg dgl – opptrapping fra 12,5 – 25 mg dgl. i løpet av ca. 6 uker) til også å gjelde for postinfarktpasienter med VV dysfunksjon..

Aldosteronblokkade hos postinfarkt pasienter svikt ble evaluert i EPHEsus studien (40) hvor behandling med eplerenone (måldose 50 mg dgl) ga en signifikant reduksjon av dødelighet og kardiovaskulære sykehusinnleggelses hos pasienter med VV EF < 40 % kombinert med klinisk hjertesvikt eller diabetes. I RALES studien (41) på pasienter med hjertesvikt i NYHA klasse III-IV var behandling med spironolactone (25-50 mg dgl.) assosiert med en signifikant reduksjon av dødeligheten (men RALES studien var ikke en postinfarktstudie). Således er det anført i de amerikanske retningslinjer (43) at post-STEMI pasienter uten signifikant nyreaffeksjon eller hyperkalemi bør få en aldosteron antagonist i tillegg til en ACE-hemmer forutsatt VV EF < 40% og enten symptomatisk hjertesvikt eller diabetes (Anbefaling; Klasse I, bevisnivå A).

Bruken av angiotensin-2 hemmere ved hjertesvikt er i prinsippet som omtalt under 5.2.7

## 5.6 Diabetesbehandling

I den forrige utgaven av denne boken hadde vi inkludert regimet fra DIGAMI 1 i akutfasen (42). Under avsnittet om diabetes behandling etter utskrivelse ville vi avvente resultatet av DIGAMI-2 før vi la oss på anbefalingen om bruk av multidoser insulinbehandling. Disse resultater, publisert i 2005 (43), viste imidlertid at langtidsbehandling med insulin **ikke** bedret mortaliteten etter hjerteinfarkt sammenlignet med såkalt ”standard glukose kontroll”. Studien bekreftet det vi skrev den gang, at ”man bør ha

en bra kontroll av blodsukkeret”. En epidemiologisk analyse utført av DIGAMI-2 forfatterne konkluderte nemlig med at glukosenivået er en sterk, uavhengig prediktor for død blant diabetespasienter med gjennomgått infarkt. Dessuten er det fortsatt et faktum at nettopp denne populasjonen vil, på grunn av sitt høye risikonivå, ha det største utbyttet av optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk profylakse.

## 5.7 Referanser

1. The Vestfold Heartcare Study Group. Influence on lifestyle measures and five-year coronary risk by a comprehensive lifestyle intervention programme in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc J* 2003; 10: 429-437. Corresponding author: Otterstad JE.
2. ISIS-2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; ii: 349-60.
3. Smith P, Arnesen H, Holme I, The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-152.
4. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 360: 109-113.
5. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt et al. ASPECT-2 research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes. *Lancet* 2002; 360: 109-113.
6. The CURE trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, for the CLARITY-TIMI 28 investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-elevation. *New Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
8. Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-807
9. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714.
10. Hjalmarson Å, Herlitz J, Målek I et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981; October 17: 824-827.
11. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.

12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 105-1504.
13. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
14. Results of the SAVE trial. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
15. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
16. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velasquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *New Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
17. Antithrombotic Trialists' Collaboration. prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
18. Bertrand ME, Simoons ML, Fox K.A.A. et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting *without* persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840.
19. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
20. Silber S, Albertsson P, Avilès FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
21. Patti G, Colonna G, Pasceri V et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 2099-2106.
22. Bhatt DL, Fox KAA, Werner Hacke ChB, et al. Cloidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354. www.NEJM.org. March 12,2006.
23. Grines C, Bonow RO, Casey DE, et al. AHA/ACC/SCA/ACS/ADA Science Advisory. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Circulation* 2007; 115:&NA;-.
24. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1004; 350;15. www.nejm.org.
25. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *Engl J Med* 2005; 352:14.www.nejm.org
26. Pedersen TR, Fagerman O, Kastelein JJP, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.
27. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN et al. Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
28. ISIS-1 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;ii: 833-827.
29. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
30. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 143-153.
31. Efficacy of perindopril in stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
32. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-1068.
33. Lòpez-Sendòn J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454-1470.
34. Braunwald E, Antman EM, Beasley DW et al. ACC/AHA guidelines update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation. 2002 ACC/AHA Practice Guidelines
35. Antman EM, Aube DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. 2004. ACC/AHA Practice Guidelines.
36. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Programme. *Lancet* online September 1, 2003.
37. Poole-Wilson PA, Lubsen J, kirwan B-A et al. effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-857.



38. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS.II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
39. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 352: 2001-2007
40. Pitt B, remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J med* 2003; 348: 1309-1321.
41. Pitt B, Zannad F, Remme W. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 314: 709-717.
42. Malmberg K, Rydèn L, Efendic S et al. Randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI-study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
43. Malmberg K, Rydèn L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart* 2005; 26: 650-661.