

Sekundær medikamentell forebygging av hjertesykdom

v/ overlege Dag Elle Rivrud,
Feiringklinikken

Feiringklinikken



Hjertesykdom – hva er det?

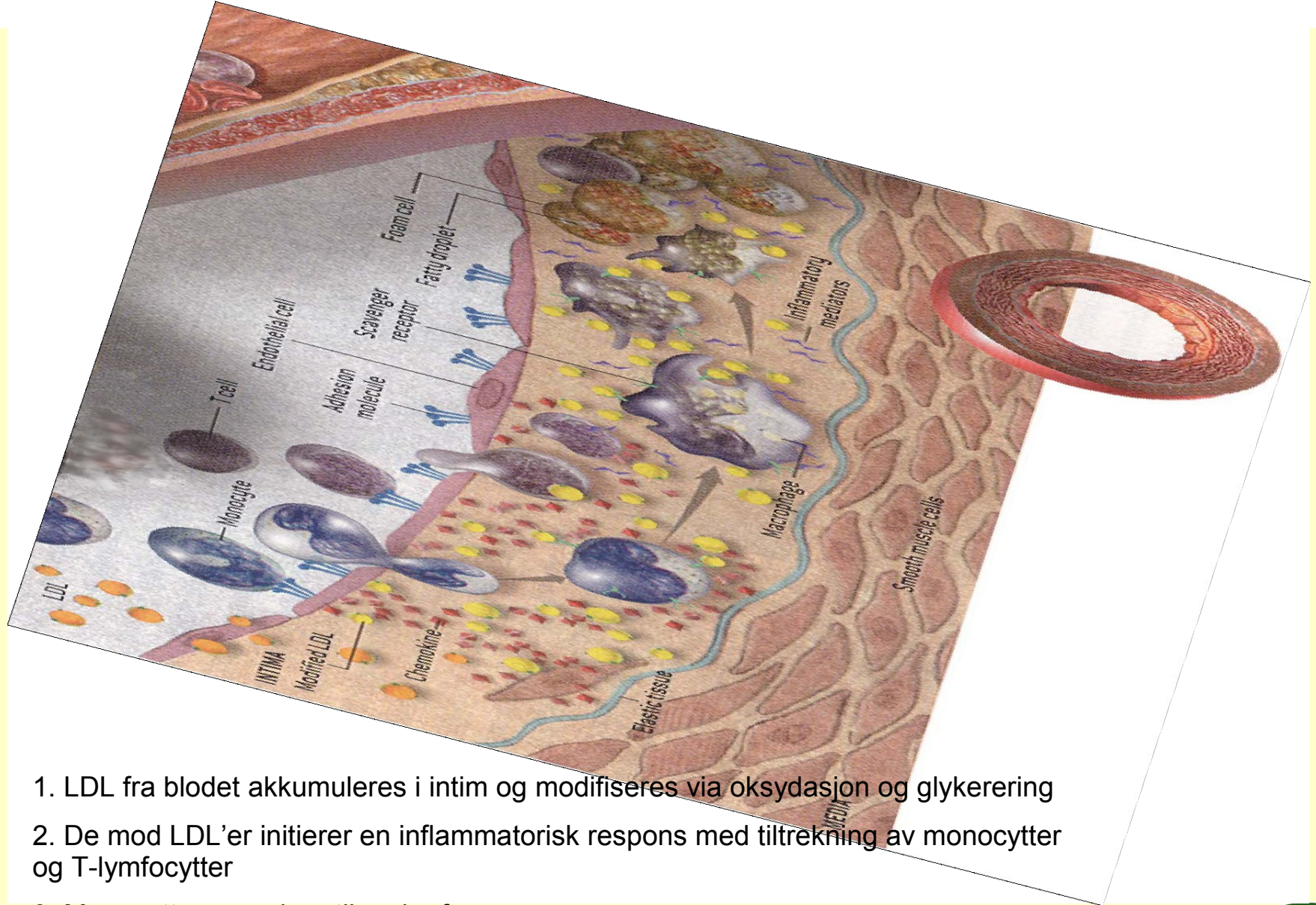
Sekundær forebygging – hva er det?

- Med hjertesykdom menes her: sykdom i kransårene - koronar hjertesykdom.
- **Sekundær forebygging** ved etablert koronar sykdom går ut på å begrense skadene og å unngå forverring av sykdommen.

Hva skal vi forebygge?

- Forebyggingen tar sikte på 1) stoppe/reducere aterosklerosen – åreforkalkningen, 2) redusere trombosetendensen og 3) hindre sviktutvikling/rytmeforstyrrelser.
- Hvordan oppstår så aterosklerosen?

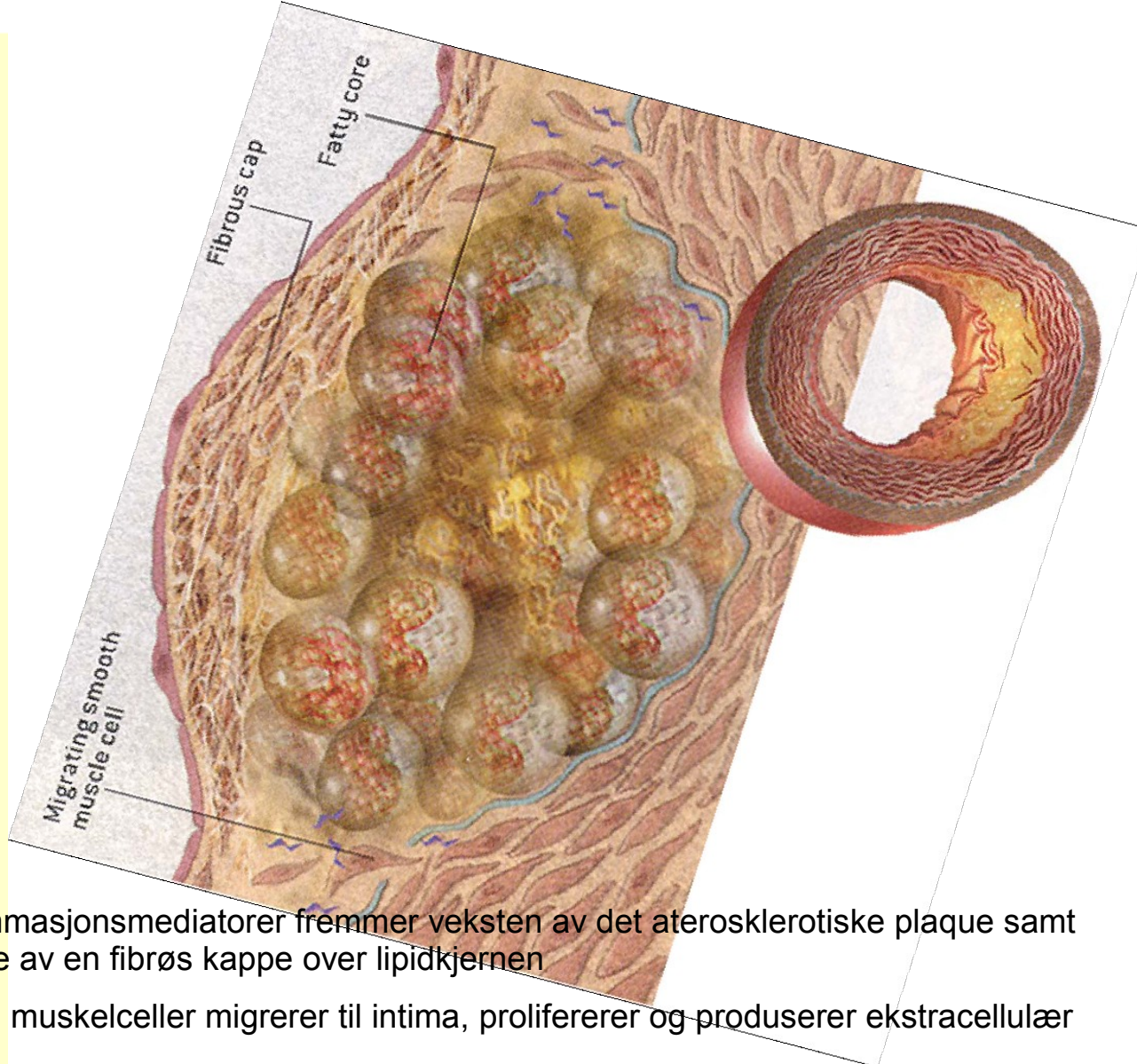
	NOMANCLATURE AND MAIN HISTOLOGY	SEQUENCES IN PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS	EARLIEST ONSET	MAIN GROWTH MECHANISM	CLINICAL CORRELATION
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION ↓	Initial lesion <ul style="list-style-type: none"> • histologically "normal" • macrophage infiltration • isolated foam cells 		from first decade	growth mainly by lipid addition	clinically silent
	Fatty streak mainly intracellular lipid accumulation				
	Intermediate lesion <ul style="list-style-type: none"> • intracellular lipid accumulation • small extracellular lipid pools 		from third decade		
	Atheroma <ul style="list-style-type: none"> • intracellular lipid accumulation • core of extracellular lipid 		from fourth decade	increased smooth muscle and collagen increase	clinically silent or overt
	Fibroatheroma <ul style="list-style-type: none"> • single or multiple lipid cores • fibrotic/calcific layers 			thrombosis and/or hematoma	
	Complicated lesion <ul style="list-style-type: none"> • surface defect • hematoma-hemorrhage • thrombosis 				



1. LDL fra blodet akkumuleres i intim og modifiseres via oksydasjon og glykerering
2. De mod LDL'er initierer en inflammatorisk respons med tiltrekning av monocyttar og T-lymfocytter
3. Monocytterne modner til makrofager
4. Makrofagene fagocytterer de mod LDL'er

Feiringklinikken

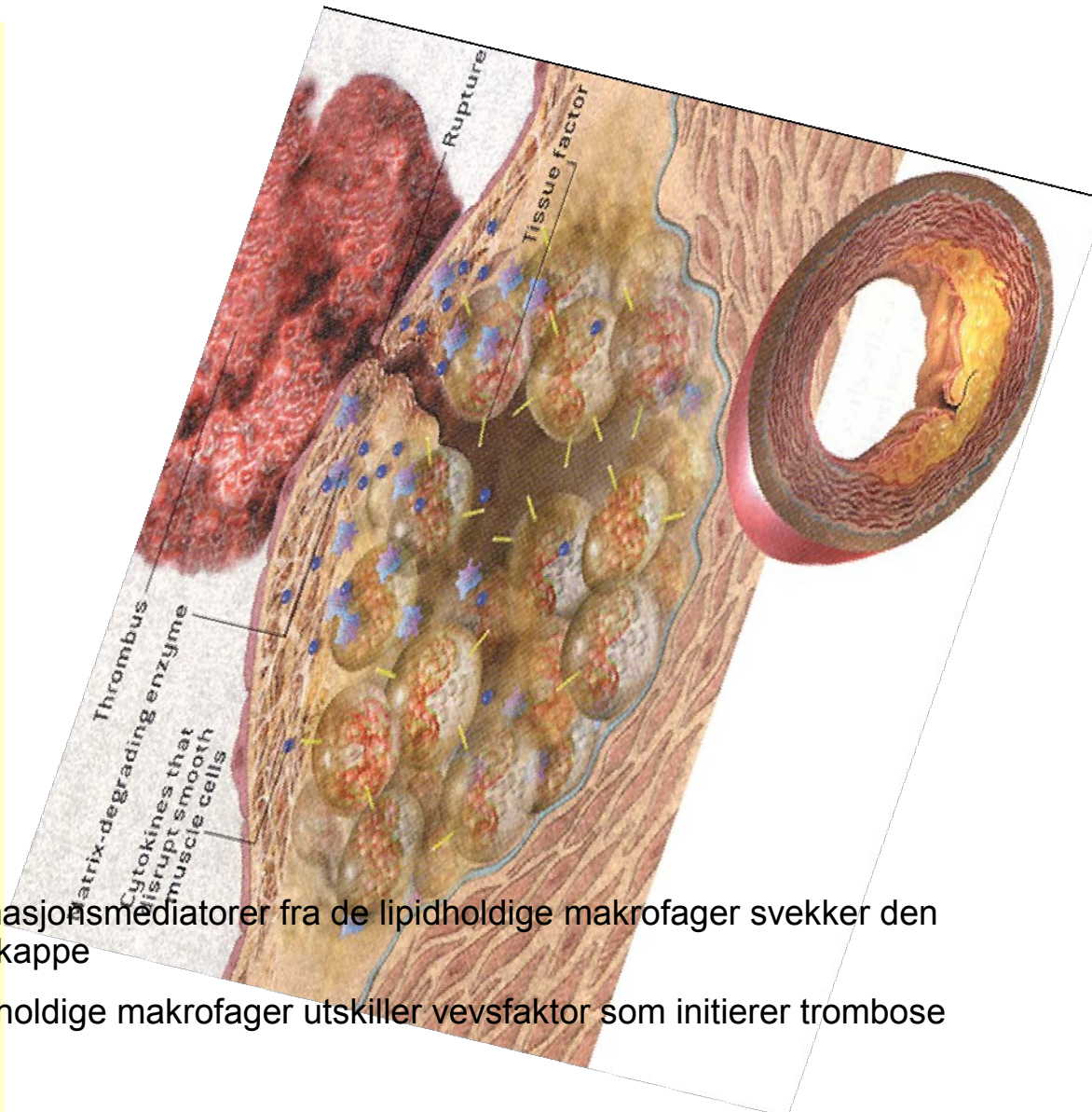




5. Inflammasjonsmediatorer fremmer veksten av det aterosklerotiske plaque samt dannelse av en fibrøs kappe over lipidkjernen
6. Glatte muskelceller migrerer til intima, prolifererer og produserer ekstracellulær matrix

Feiringklinikken





7. Inflammasjonsmediatorer fra de lipidholdige makrofager svekker den fibrøse kappe
8. De lipidholdige makrofager utskiller vevsfaktor som initierer trombose

Trombose

- Når det oppstår endothelskade, eksponeres sirk blod for subendothelialt vev. Resultat: ***Blodplater og koagulasjonssystemet aktiveres og fører til danning av en plate-fibrin-plugg.***
- Trombin har en helt sentral rolle (spalter fibrinogen til fibrin og aktiverer koagulasjonsfaktor XIII)

Årsaker til økt aterosklerose

- For å iverksette forebyggende tiltak, må vi kjenne til årsakene/risikofaktorene som fører til aterosklerosen og da er et av spørsmålene: Kan vi gjøre noe med årsakene?
- Svaret er i de fleste tilfellene: Ja!!! Og pasientene kan gjøre mye selv ved riktige livsstilstiltak.

Risikofaktorer for utvikling av aterosklerose/koronar sykdom

Ikke-påvirkelige faktorer

- Familiehistorie/ arv (lipidstatus)
- Kjønn
- Alder
- Koagulasjons-sykdommer

Påvirkelige faktorer

- Røyking
- Lite fysisk aktivitet
- Kosthold (lipidstatus)
- Stress/ depresjon ?
- Høyt blodtrykk
- Diabetes-
blodsukkerkontroll

Feiringklinikken



Intervensjon

- Multifaktorielle livsstilsendringer
- Diettintervensjon/vektreduksjon
- Røykeslutt
- Behandling av hypertoni
- God blodsukkerkontroll ved diabetes
- Medikamentell kolesterolsenk beh
- Annen medikamentell behandling

Høye serumkons av homocystein er assosiert med aterotrombotisk sykdom og beh med folinsyre og vit B6 kan senke homocysteinnivå. Effekt???

Sekundærforebyggende medikamentell behandling



- Siden 1998 foreligger nye systematiske "review" artikler, meta analyser og selvstendige kliniske forsøk på effekten av profylaktisk medikamentell behandling hos de med etablert hjerte- og karsykdom. Litt-henv. siste slide.

Statiner – koronar sykdom

- Anbefales til alle som har eller har blitt behandlet for koronar hjertesykdom
- ”Jo lavere jo bedre?”
- Foreligger en rekke studier som viser effekt i forhold til residiv og overlevelse (1)



(1) Reduserer dødelighet og nye koronare hendelser (Scand Simvastatin Survival study-94- Lancet + Pravastatin -postinfarkt- N Engl J Med-96)

Behandling av forhøyede lipider

Effekten av statiner :

- senker lipidverdiene
- bedrer endothelfunksjonen og stabiliserer plakk i karene (via immunologiske mekanismer)

Behandlingsmål lipidsenk beh – finnes det?

- Ingen sikker nedre grense for total-kol
- nedre terskel for LDL-kol er ikke funnet (noen anbefalinger antyder $\leq 2,5$ mmol/l AHA/ACC guidelines)
- ingen sikker øvre grense når det gjelder alder

Behandlingsmål - lipider

- Tot kol under 4,0
($\leq 3,8$ hos pas med høy risiko/diabetikere)
- LDL under 2,5
($\leq 1,8$ ved høy risiko/diabetikere)
- HDL over $\frac{1}{4}$ av tot kol
($> 0,9$ (1,1) hos menn
 $> 1,1$ (1,3) hos kvinner)
- Triglycerider fastende under 1,6



Behandling av forhøyede triglycerider

Omega-3-fettsyreestere (evt konsentrert som kapsler: "Omacor") reduserer triglyceridnivået

- også statiner og fibrater har noe effekt.

Men det viktigste er kostomlegging/vektreduksjon – kostens innhold av fett og sukker må reduseres, alkoholforbruket må reduseres, aller viktigst er røykestopp. Fysisk aktivitet senker også triglyceridnivået

Feiringklinikken



Omega 3 som profylakse etter hjerteinfarkt

- Økt inntak av langkjedede flerumettede fettsyrer av n-3-familien (marint fett)
 - Reduserer mortalitet, spes forekomst av plutselig død
- Antiarrytmiske egenskaper (eksperimentelle studier)

En metaanalyse av randomiserte studier med pasienter med hjertesykdom har vist at tilskudd av de marine n-3 fettsyrene eicosapentaenoic syre (EPA) og docosahexaenoic syre (DHA) reduserte raten av død av koronarsykdom med 20%. En annen metaanalyse som også tok med kohortstudier viste at et daglig inntak av 250 mg av EPA og DHA reduserte risiko for fatal koronarsykdom med 36%. Det var ingen tilleggseffekt av høyere dose

Feiringklinikken



ACE-hemmere

- Flere kliniske studier har vist at ACE-hemmere hos de med tegn på- eller påvist hjertesvikt, eller venstre ventrikkel dysfunksjon vil redusere risiko for død, hjerteinfarkt og kunne hindre progresjon til kronisk hjertesvikt
- To store kliniske undersøkelser har vist profylaktisk effekt i forhold til forekomst av hjerteinfarkt og kardiovaskulær død hos høyrisikopasienter over 55 år, med diabetes, hypertensjon, slag i sykehistorien

Beh med ACE-hemmere

- Brukes ved nedsatt ve-ventrikelfunksjon (EF<40%) etter hjerteinfarkt (pga gunstige hemodynamiske effekter - BT_↓) - Alt A2-reseptorantagonist
- hemming av renin-angiotensin-systemet forhindrer aterosklerotisk sykdom
- beh med ACE-hemmere bedrer prognosen, spes viktig hos diabetikere

Derfor: utvidet indikasjon

Betablokker

- Meta-analyse har vist redusert tilbakefall etter hjerteinfarkt (død og re-infarkt)
- Anbefales til alle som har ishemisk hjertesykdom for å redusere symptomer (økonomisering av O₂-forbruk) og redusere blodtrykk
- Profylaktisk til alle som har gjennomgått hjerteinfarkt og ved hjertesvikt
- Effekt av betablokker best hos de over 60 år og hos pasienter med høy risiko for re-infarkt og død

Behandling med betablokkere

- Velges som regel selektiv betablokker, kan være aktuelt med andre
- Ofte standarddosering. Viktig med individuell tilpasning av dosen
- Pas bør ideelt sett belastningstestes, men anamnese/symptomer (rapport om dårlig pulsrespons/utmattethet) kan gi indikasjoner på at dosejustering bør gjøres.

Trombose - plakkruptur

- Aterosklerotiske lesjoner inneholder også vevsfaktor som medfører at både koagulasjonssystem og blodplater aktiveres ved plakkruptur eller- erosjon. Dette fører til tromboser.
- Plakkrupturer forekommer langt hyppigere enn kliniske hendelser.. (mindre plate-fibrin-plugger fører ikke til fullstendig okklusjon) - selvheling

Antitrombotisk behandling

- **platehemmende behandling**
 - hemming/hindring av Tromboksen A2-danning (Acetylsalicyl=partiell og moderat platehemmer - liten blødningsrisiko. Resistens forekommer hos 10-25%)
 - hemming av ADP-mediert plateaktivering (Tiklopidin og klopido-rel - noe sterkere effekt enn ASA)
- **antikoagulasjonsbehandling**
 - heparin
 - warfarin

Platehemmere / antikoagulasjon

- En av de senere store meta-analyser "Antithrombotic Trialist`s Collaboration" viser med stor sikkerhet reduksjon i dødelighet og tilbakefall av alle årsaker knyttet til hjerte- karsykdommer (BMJ 2002)
- Platehemmer(aspirin) anbefales til alle med risiko for (>5%) - og som har etablert hjerte-/ karsykdom
- Marevan anbefales ikke til alle, men til de med øket risiko for trombedannelse (atrieflimmer, kronisk hjertesvikt, stort fremrveggsinfarkt, uttalt koronar hjertesykdom)

Feiringklinikken



Feiringklinikken



Andre medikamenter

Kalsiumkanalblokkere

- Utvider koronararteriene, det resulterer i økt blodtilførsel til hjertet. Effekt ved AP.
- De virker også blodtrykkssenkende.

Sekundærprofylakse etter PCI-beh og ACB-op

- **Antitrombotisk regime etter PCI**

- Acetylsalisyl (75 mg/døgn) + klopidogrel (75 mg/døgn min 4 uker -9-12 mnd)

Ca 2500 - 3000 ACB/år i Norge

- >90% av arteriegraftene åpne etter 10 år
- 20-30% av venegraftene okkluderer i løpet av første året (trombotisk betinget)
- Etter første året reduseres okklusjonsraten til 2-4%/år (akselerert aterosklerose, venegraftsykdom (intimahyperplasi))

- **Antitrombotisk regime etter ACB**

- Acetylsalisyl (75 mg/døgn) eller antikoagulasjon (INR 2,5-3,5)

- **Agressiv lipidsenkende behandling** med statin

- **Tilskudd med langkjedede n-3-flerumettede fettsyrer** i dose 3,4 g/dag

Feiringklinikken



Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt

- Medikamentell profylakse:
- Statinbeh
- ACE-hemmer (pas med neds ve ventrikelfunksjon, spes eldre og diabetikere)
- Beta-blokker (reduksjon av mortalitet og morbiditet)
- Antitrombotisk beh

Referanser medikamentell forebyggende behandling

1. Boersma E, Harrington RA, Moliterna DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98. PubMed
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86. BMJ
3. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al., for the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Society for Thoracic Surgery and the Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110: 1168-76. *Circulation*
4. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7. BMJ
5. Koren MJ, Hunninghake DB, for the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772-9. PubMed
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al., for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78. PubMed
7. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 178: 576-84. CMAJ
8. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.