

# Interaktion mellan Trombyl och ACE-hämmare



**Kan samtidig behandling med acetylsalicylsyra (Trombyl) och ACE-hämmare kräva dosanpassning?**

**SVAR: BERTIL EKSTEDT/TOM MJÖRNDAL,**  
ELINOR (Umeå), april 2005  
Drugline nr 22888

Frågan om interaktion mellan ACE-hämmare och acetylsalicylsyra (ASA) har varit kontroversiell, och det finns en hel del studier om detta. ASA hämmar tromboxansyntetas vid låga koncentrationer och vid högre koncentrationer även prostaglandinsyntesen [1, 2]. Vid hjärtsvikt har man funnit att prostaglandinkoncentrationen i plasma är förhöjd [3] och att den ökar ytterligare vid behandling med ACE-hämmare [4]. Vid samtidigt bruk av ASA motverkas prostaglandinbildningen. Hos hjärtsviktpatienter har beskrivits att lungfunktionen är försämrade vid kombinationsbehandling med ASA och ACE-hämmare jämfört med enbart ACE-hämmare [3]. Det har antagits att denna effekt medieras av prostaglandinerna.

Undersökningar har också visat att blodtryckssänkningen av ACE-hämmare kan motverkas av samtidig behandling med ASA [5]. Den individuella känsligheten tycks dock variera avsevärt.

**I Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (Consensus II) [4]** har man retrospektivt jämfört patienter som behandlats med enalapril och

dessutom fått ASA (n=4 697) med sådana som behandlats med enbart enalapril (n=1 393). Den ökade relativa mortalitetsrisken uppskattades till 10 procent vid kombinationsbehandlingen. I denna undersökning har dock inte dosen ASA angivits.

I en annan studie har betydelsen av dosen ASA för interaktionsrisken hos 344 patienter uppskattats [1]. Alla patienterna behandlades med ACE-hämmare. En grupp behandlades dessutom med ASA 325 mg/dag eller mer, en grupp med ASA 160 mg/dag eller mindre, medan en grupp enbart fick ACE-hämmare. Under uppföljningstiden på i medeltal 37,6 månader fann man en ökad dödlighet i gruppen med högdos-ASA, men ingen skillnad mellan grupperna med lågdos-ASA och utan ASA. Det förhållandevis låga antalet patienter på ASA begränsar dock tolkningen av resultatet.

Det finns även studier som inte kan påvisa någon skillnad i mortalitet med respektive utan ASA vid samtidig behandling med ACE-hämmare [2, 5]. Etiologin till hjärtsvikten kan ha betydelse [5]. Om hjärtsvikten beror på ischemi kan den gynnsamma effekten av ASA tänkas uppväga interaktionen med ACE-hämmare så att man får en positiv effekt på överlevnaden. Detta stöds av tre studier [5], där enbart hjärtsviktpatienter med ischemisk etiologi ingick. I dessa studier såg man ingen interaktion.

Det finns anledning att anta att risken vid behandling med lågdos-ASA är väsentligt lägre än vid behandling med högre doser och vid behandling med andra NSAID [5]. Man har dragit slutsatsen att ASA i kombination med ACE-hämmare bör undvikas till patienter med hjärtsvikt utan arterioskleros [6, 7].

**I en översiktsartikel** har man gjort en sammanställning av totalt 22 000 patienter som ingått i studier för att utvärdera interaktionen mellan ASA och ACE-hämmare [8] med avseende på mortalitet och risk för kardiovaskulär händelse. De som behandlades med enbart ASA och de som behandlades med enbart ACE-hämmare hade alla en klart reducerad risk jämfört med kontroller. Av dem som fick ACE-hämmare sågs ingen signifikant skillnad mellan dem som dessutom fick ASA och dem som

inte fick det, förutom vid hjärtinfarkt där man fann en något lägre risk hos den patientgrupp som inte använde ASA. Man drar slutsatsen att alla patienter med hög kardiovaskulär risk bör kunna komma ifråga för behandling med ACE-hämmare och ASA tillsammans om det inte föreligger en klar kontraindikation. Det bör dock noteras att denna sammanställning inte utgörs av randomiserade studier med avseende på ASA, vilket knappast skulle kunna göras etiskt försvarbart. Det är möjligt att man kommer att kunna identifiera subgrupper som inte har en gynnsam effekt av att behandlas med båda preparaten samtidigt [7].

**Frågan om behandling** med ASA i kombination med ACE-hämmare har varit kontroversiell. Undersökningar tyder på att det kan finnas individuella skillnader och att risken för interaktion är betydligt lägre vid behandling med låga doser ASA än med högre doser. Även om man inte helt kan utsluta en ogynnsam interaktion mellan ACE-hämmare och ASA bör patienter med hög kardiovaskulär risk kunna behandlas med båda läkemedlen samtidigt.

## REFERENSER

1. Guazzi M, Brambilla R, Rèina G, Tumminello G, Guazzi MD. Aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor coadministration and mortality in patients with heart failure. A dose-related adverse effect of aspirin. *Arch Intern Med.* 2003;163:1574-9.
2. Micromedex Healthcare Series, Thomson Microdex, Greenwood Village, Colorado (citerad 2005-04).
3. Guazzi M, Pontone G, Agostoni P. Aspirin worsens exercise performance and pulmonary gas exchange in patients with heart failure who are taking angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J.* 1999;138:254-60.
4. Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (Consensus II). *Am J Cardiol.* 1997;79:115-9.
5. Nawarskas JJ, Spinler SA. Update on the interaction between aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacother.* 2000;20:698-710.
6. Sjöqvist F. Interaktion mellan läkemedel. I: Fass 2003 (elektronisk version). Janus webb, Stockholms läns landsting. Hämtat från: <http://www.janusinfo.se>
7. Massie BM, Teerlink JR. Interaction between aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors: real or imagined. *Am J Med.* 2000;109:431-3.
8. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen G, Kober L, Hall A, et al for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet.* 2002;360(9339):1037-43.

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset Hudinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberunda, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på [www.lic.nu](http://www.lic.nu)