

**ОТКРИТИ ВЪПРОСИ В
АНТИАГРЕГАНТНАТА И
АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЯ
ПРИ ОКС – ФОКУС ВЪРХУ
ПРОВЕЖДАНИТЕ КЛИНИЧНИ
ПРОУЧВАНИЯ**

**НИНА ГОЧЕВА
НАЦИОНАЛНА КАРДИОЛОГИЧНА
КЛИНИКА**

Основни въпроси с все още противоречиви отговори относно лечението с антитромбозни агенти при пациенти с ОКС

- Оптимизация и продължителност (?) на терапията с антитромбоцитни агенти**
- Комбинирано лечение на антитромбоцитни медикаменти с антикоагуланти – по-ефективна възможност за контрол на остатъчния СС риск ?**
- Остър коронарен синдром, ПТКА и необходимост от вит.К-антагонист – двойна - или тройна антитромбозна терапия ?**
- Вариабилност в отговора към**

Основни въпроси с все още противоречиви отговори относно лечението с антитромбозни агенти при пациенти с ОКС

- Оптимизация и продължителност (?) на терапията с антитромбоцитни агенти
- Комбинирано лечение на антитромбоцитни медикаменти с антикоагуланти – по-ефективна възможност за контрол на остатъчния СС риск ?
- Остър коронарен синдром, ПТКА и необходимост от вит.К-антагонист – двойна - или тройна антитромбозна терапия ?
- Вариабилност в отговора към

Остатъчен риск на фона на лечение с антитромбоцитни агенти

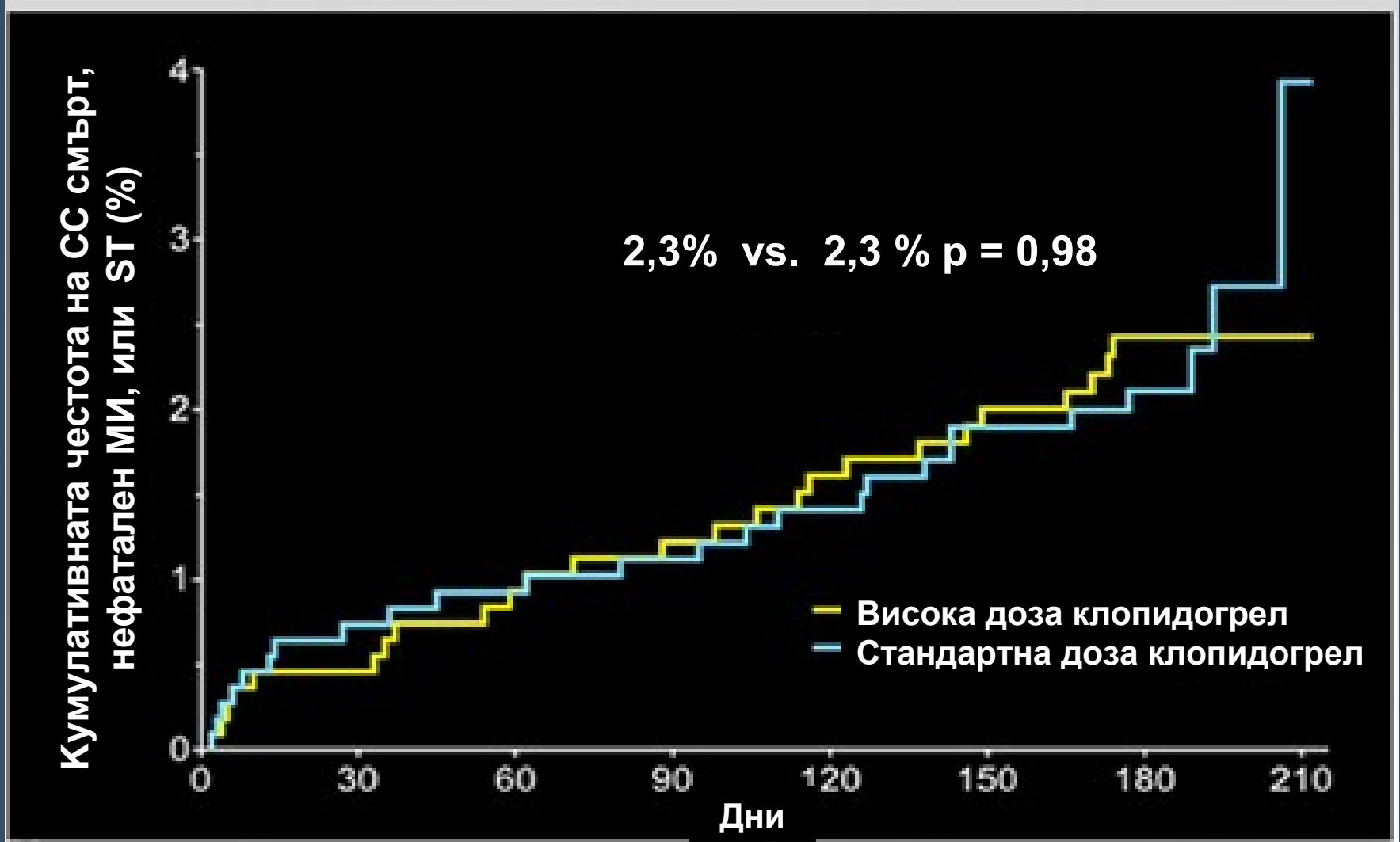
ПРОУЧВАНЕ	Смъртност от СС причини, нефатален МИ, инсулт	
CURE ^[a]	Clopidogrel	9.3%
TRITON-TIMI 38 ^[b]	Clopidogrel	12.1%
	Prasugrel	9.9%
PLATO ^[c]	Clopidogrel	11.7%
	Ticagrelor	9.8%

a. Yusuf S, et al. N Engl J Med. 2001;345:494-501.

b. Wiviott SD, et al. N Engl J Med. 2007;357:2001-2015.

c. Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057.

The GRAVITAS Randomized Trial



The Lancet, 17 August 2013

Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial

	Angiography				No angiography				P _{interaction}
	Prasugrel (n=1524)	Clopidogrel (n=1561)	Hazard ratio (95% CI)	p value	Prasugrel (n=2096)	Clopidogrel (n=2062)	Hazard ratio (95% CI)	p value	
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	122 (10.7%)	159 (14.9%)	0.77 (0.61-0.96)	0.032	142 (16.3%)	238 (16.7%)	1.01 (0.84-1.20)	0.94	0.080
Cardiovascular death	48 (4.2%)	54 (5.2%)	0.91 (0.61-1.34)	0.62	119 (8.4%)	125 (7.9%)	0.93 (0.73-1.20)	0.59	0.903
Myocardial infarction	77 (7.2%)	105 (10.3%)	0.74 (0.55-1.00)	0.047	140 (9.2%)	139 (10.6%)	1.00 (0.79-1.26)	0.99	0.122
Stroke	7 (0.6%)	23 (2.4%)	0.30 (0.13-0.71)	0.006	24 (2.2%)	23 (2.0%)	1.03 (0.58-1.83)	0.92	0.019
All-cause death	64 (5.3%)	67 (6.3%)	0.98 (0.69-1.38)	0.89	144 (9.6%)	151 (9.5%)	0.94 (0.75-1.18)	0.59	0.850
Readmission to hospital for recurrent unstable angina	39 (3.8%)	30 (2.9%)	1.33 (0.83-2.14)	0.24	56 (3.8%)	62 (4.4%)	0.89 (0.62-1.27)	0.52	0.184

The Lancet

- Пациентите с предшестваща ангиография без реваскуларизация имат по-добър изход в сравнение с тези, които са лекувани без предшестващо изследване

Вероятна причина:

по-пълна оценка на клиничната симптоматика, презумпцията за наличие на коронарна болест и адекватна индивидуална рисковата стратификация

по-точна преценка на групата с висок риск и прилагане на агресивно антиисхемично и антитромбоцитно лечение + IV антикоагуланти /НМХ; НФХ;/

TRILOGY ACS,2013-Stephen Wiviott, The Lancet

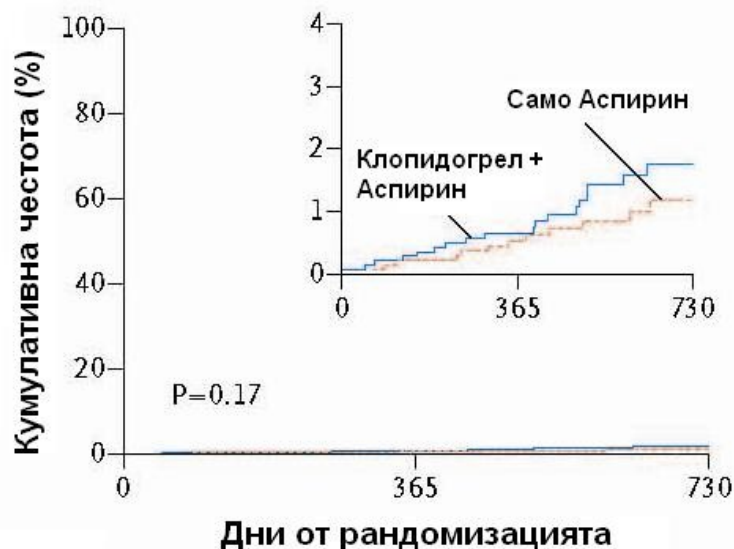
- Универсализирането на рисковата стратификация би могла да има по-силно влияние върху смъртността и морбидността, отколкото новите терапии, демонстрирани в новите клинични проучвания**

Двойна антитромбоцитна терапия - продължителност на лечебна схема за пациенти с ОКС

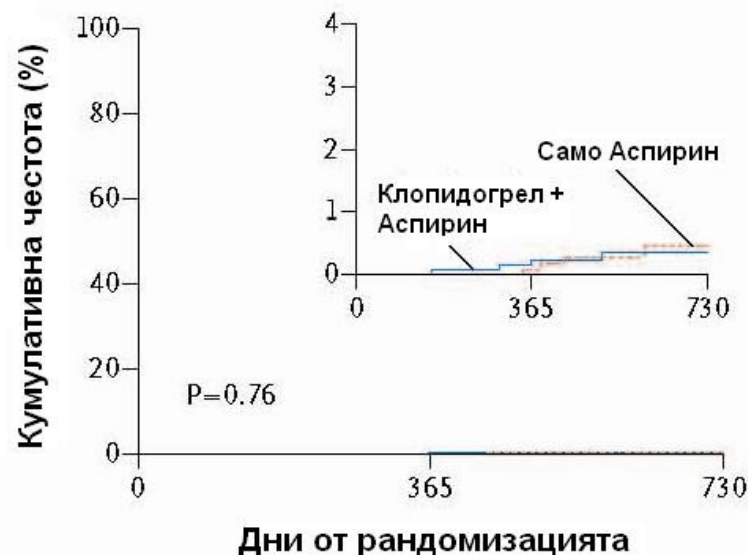
- Двойна антитромбоцитна комбинация е индицирана в продължение поне на 1 година след ОКС и/или ПТКА: PCSI-CURE,CURE,CREDO**
- Потенциална полза за лечение повече от 1 година при пациенти с предхождащи исхемични усложнения - CHARISMA subgroup**
- Потенциална полза за лечение повече от 1 година при пациенти с медикамент-изпъчващ стент (данни от регистри)**

Крайни точки при пациенти след стентирание и лечение с антитромбоцитни медикаменти

Първична крайна точка: МИ или СС смърт



Стент тромбоза

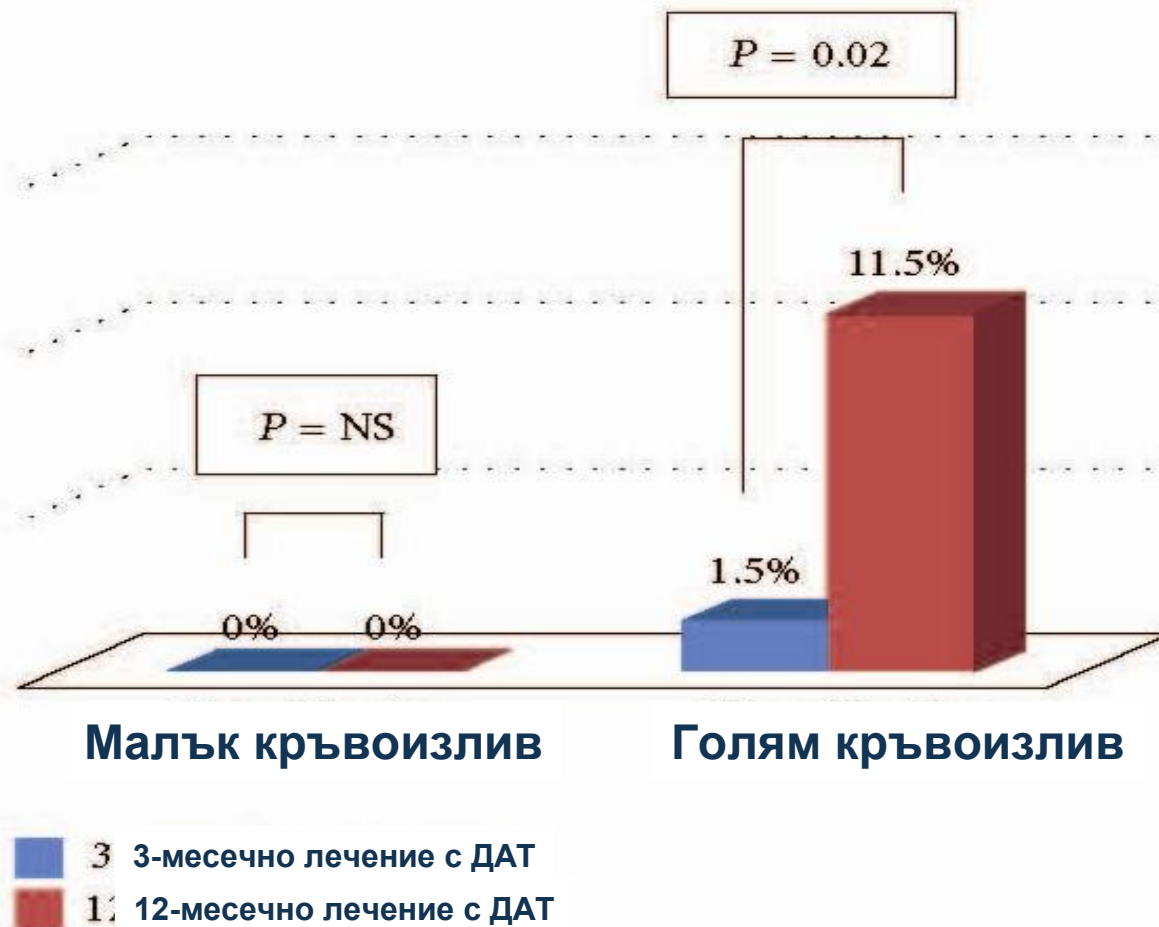


Клопидогрел + Аспирин	1357	1122	299
Само Аспирин	1344	1100	301

Клопидогрел + Аспирин	1357	1124	301
Само Аспирин	1344	1102	303

N Engl J Med . 2010, Park S-J et al.,

ДАТ за период по-дълъг от 12 месеца не носи полза по отношение на исхемични епизоди и не е по-ефективна от монотерапия с АСА



Dual antiplatelet therapy can be discontinued at 3-month after DES stent

Cardiology, 2013, Tadashi Wada et al.,

Изключване на клопидогрел след 3м. след имплантация на ZETстент

Основни въпроси с все още противоречиви отговори относно лечението с антитромбозни агенти при пациенти с ОКС

- Оптимизация и продължителност (?) на терапията с антитромбоцитни агенти
- Комбинирано лечение на антитромбоцитни медикаменти с антикоагуланти – по-ефективна възможност за контрол на остатъчния СС риск ?
- Остър коронарен синдром, ПТКА и необходимост от вит.К-антагонист – двойна - или тройна антитромбозна терапия ?
- Вариабилност в отговора към

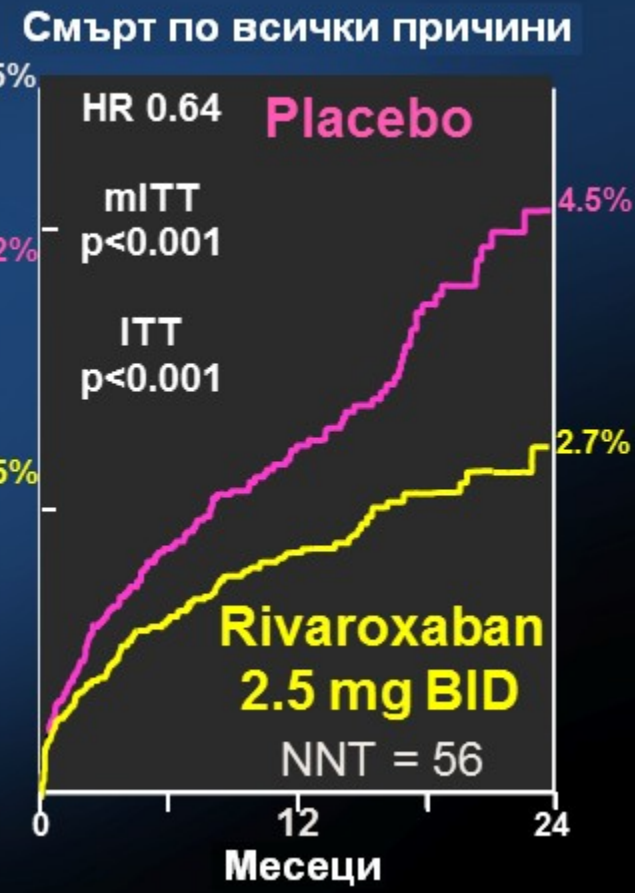
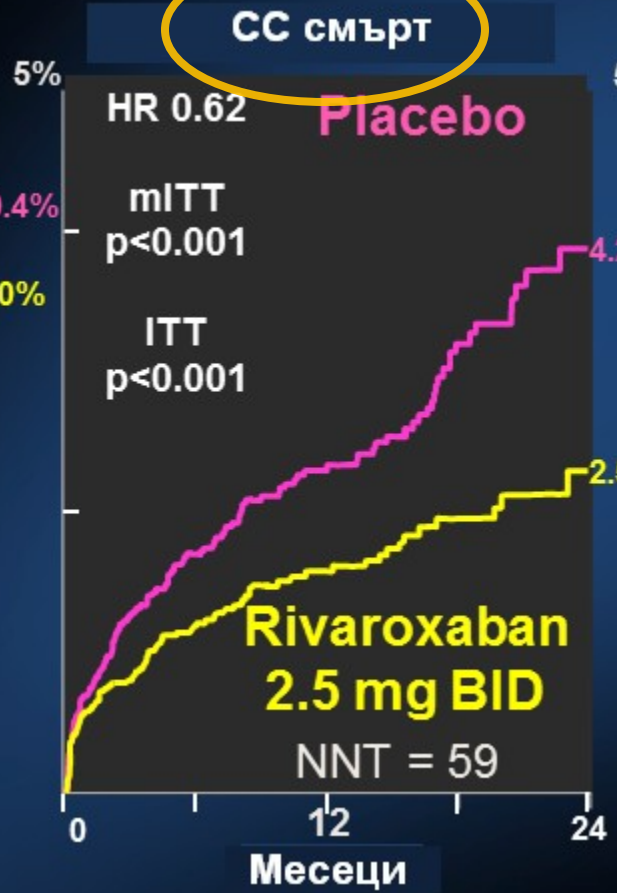
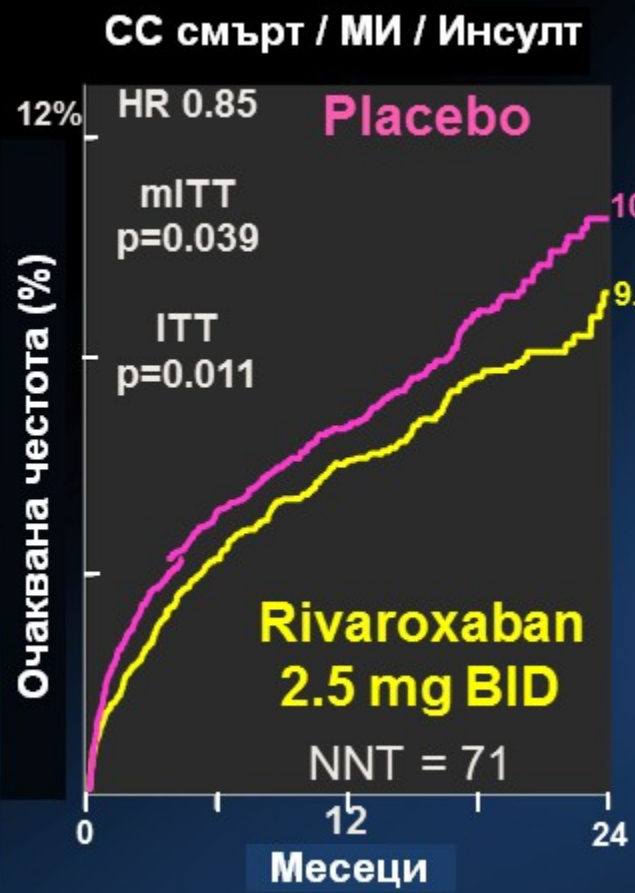
Двойна- vs. тройна анти тромбозна комбинация при пациенти с ОКС

Основания :

- Остава риск за СС усложнения, независимо от ДАТ
- Вероятно остатъчна **висока генерация на тромбин**
- Положителни резултати от лечението с варфарин
- Инхибитор на фактор IIa

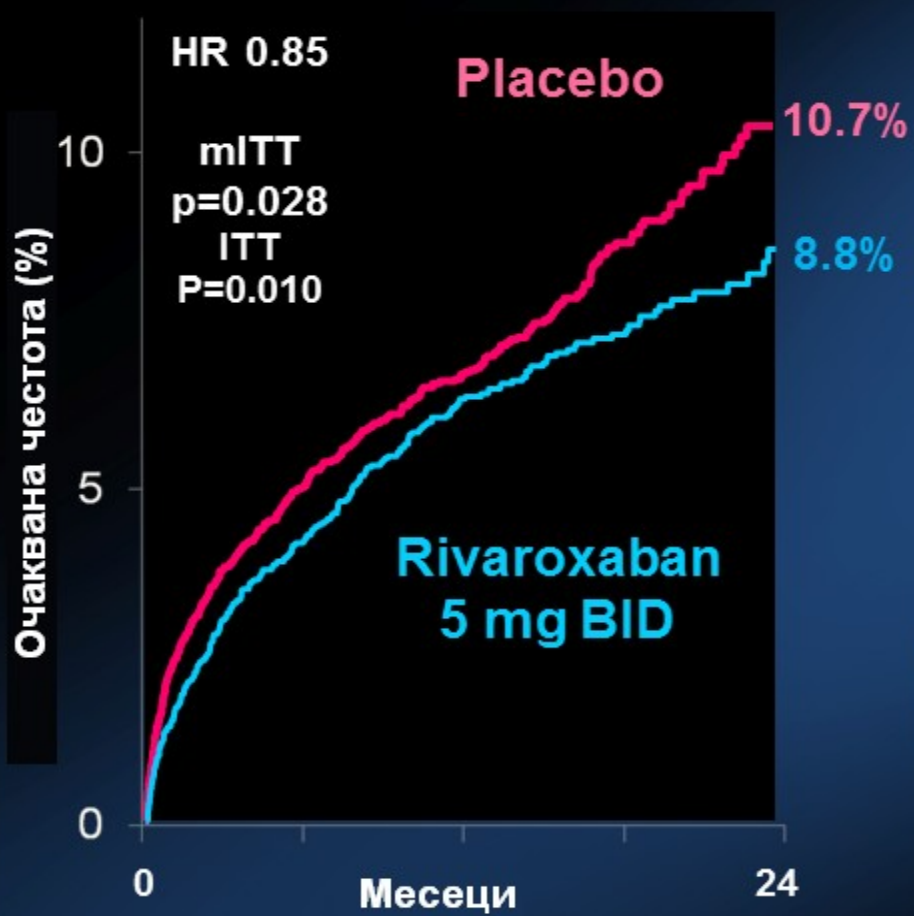
ATLAS ACS2-TIMI 51 : Rivaroxaban in ACS

**Трудният въпрос е: дали
добавянето на
антикоагулант към
ДАТ носи полза,
балансирайки
ефикасността с риска от
кървене?**

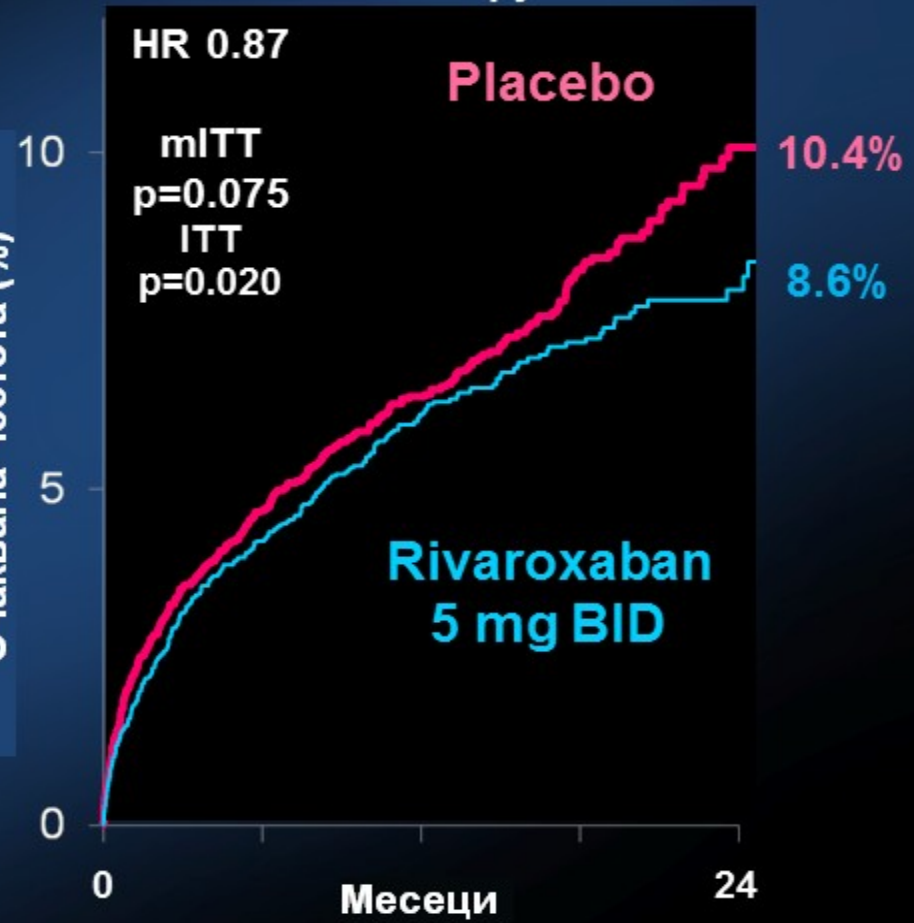


Ривароксабан 2,5 мг - значимо намаление на смъртността, и в много по-малка степен намалява честотата на исхемичните усложнения

CV Death / MI / Stroke
Both Strata



CV Death / MI / Stroke
ASA + Thienopyridine



Ривароксабан 5 мг - не води до намаление на смъртността, но намалява честотата на

Основни въпроси с все още противоречиви отговори относно лечението с антитромбозни агенти при пациенти с ОКС

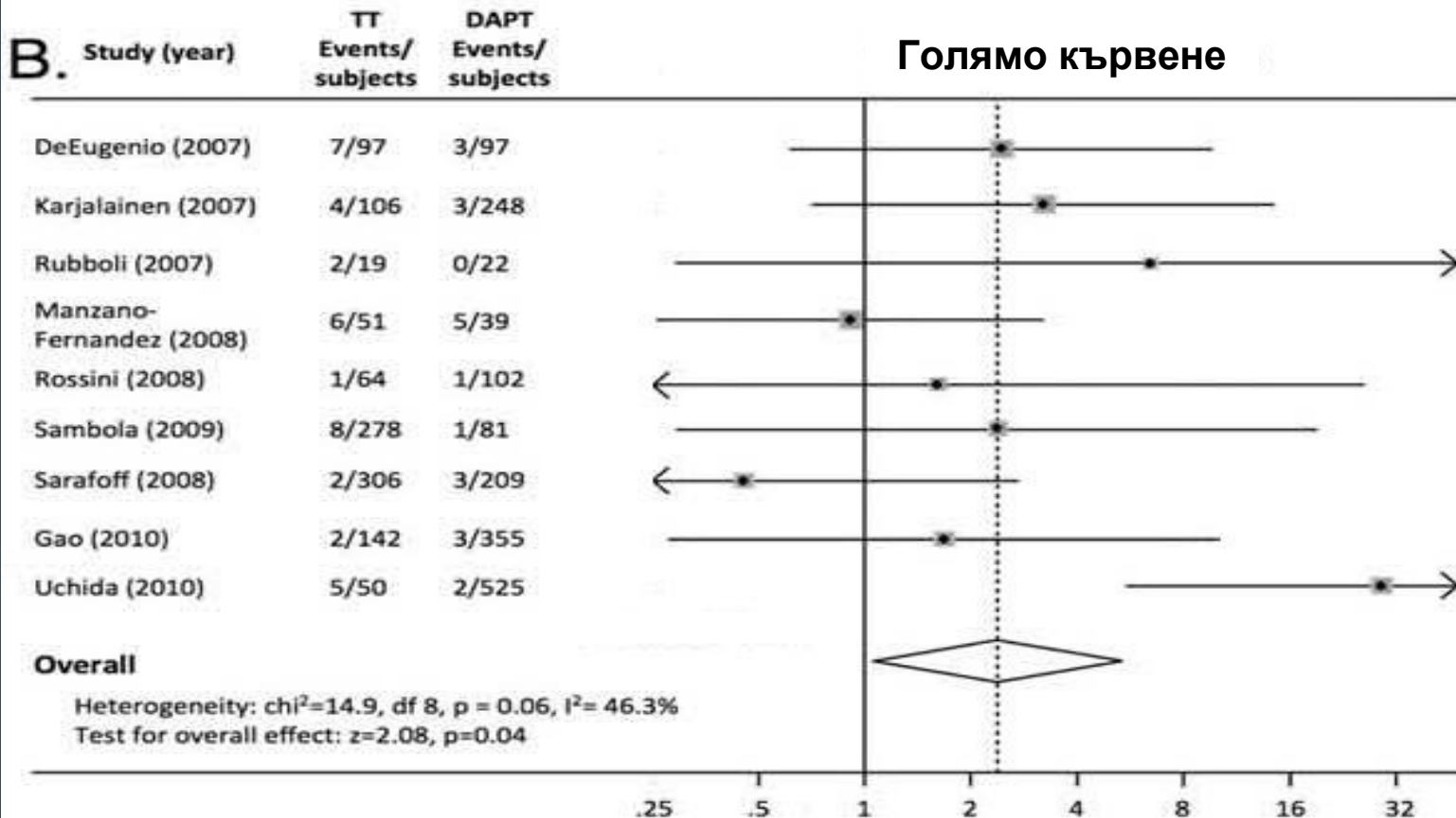
- Оптимизация и продължителност (?) на терапията с антитромбоцитни агенти
- Комбинирано лечение на антитромбоцитни медикаменти с антикоагуланти – по-ефективна възможност за контрол на остатъчния СС риск ?
- Остър коронарен синдром, ПТКА и необходимост от вит.К-антагонист – двойна - или тройна антитромбозна терапия ?
- Вариабилност в отговора към

Терапевтична дилема при 5%-10% от пациентите с ОКС, стентирани и индикации за дългосрочна антикоагулация

- Оптимална комбинация и продължителност на лечението с антикоагуланти + двойна антитромбоцитна терапия ?**
- Профил на риск:полза за лечението с аспирин + тиенопиридин + вит.К-антагонисти след ПТКА**
- Честота на кървене, тромбоза и първичен и вторичен изход**

**Rikke Sorensen et al., 2009,
retrospective analysis of Denmark
registry: комбинация от аспирин,
клопидогрел, вит.К антагонист
при пациенти след ОМИ**

- **Рискът от кървене нараства пропорционално с броя на използваните антитромбозни медикаменти**
- **Изключването на клопидогрел и използването на АСА + вит. К-а води до понижаване честотата на кръвоизливите**
- **Лечението с тройна комбинация**



Canadian Journal of Cardiology 29 (2013) 204–212.

Andrade J.G. et al.,

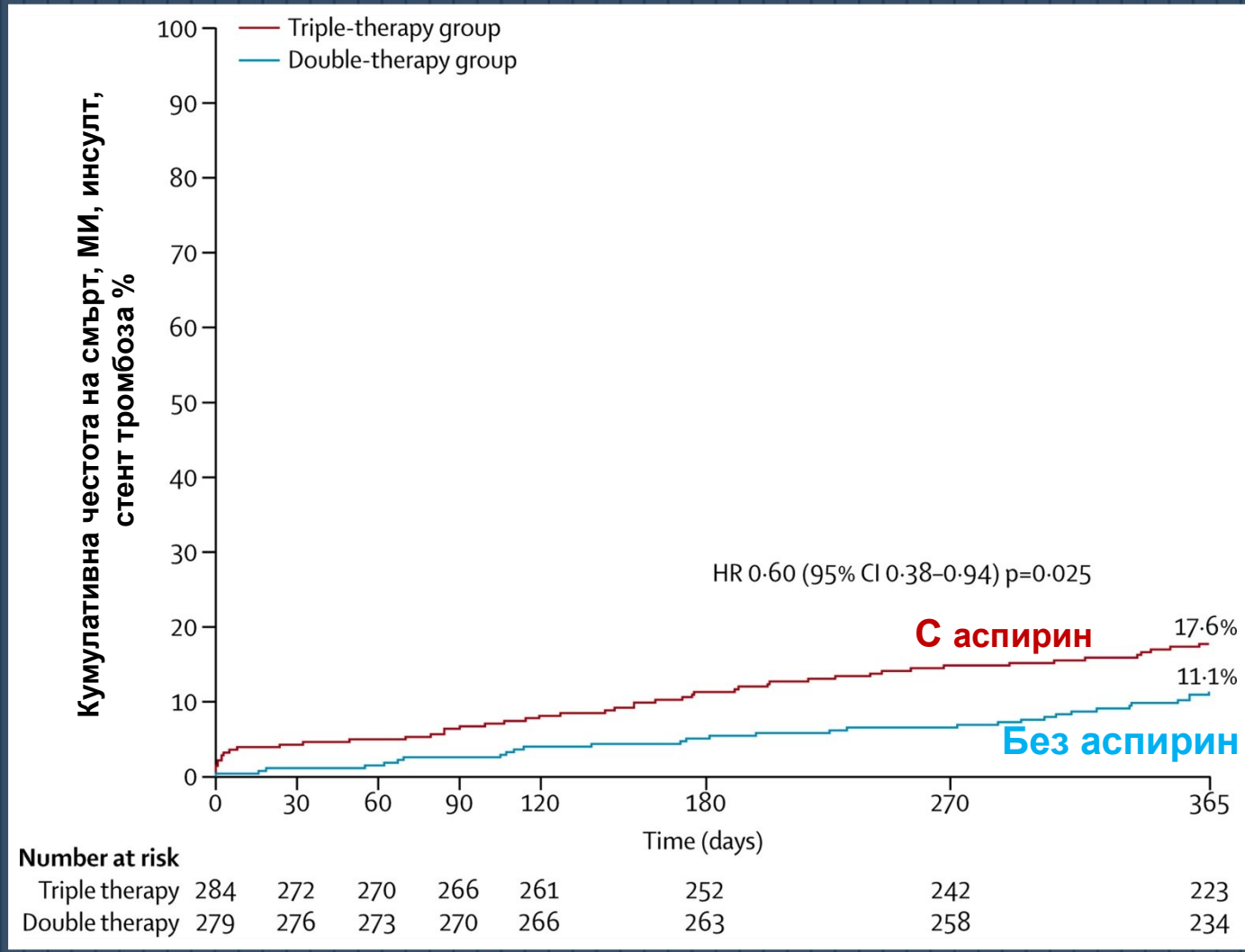
Risk of Bleeding on Triple Antithrombotic Therapy After Percutaneous Coronary Intervention/Stenting: A Systematic Review and Meta-analysis

Andrade J. et al., Can J Cardiology, 2013: risk of bleeding on TT after PCI/stenting

- Изборът м/у ТАТ vs.ДАТ да се **индивидуализира** за съотношението риск/полза
- Пациенти с ПМ и ПТКА е налице релативно по-нисък риск от тромбоемболични инциденти при CHADS < 1
- Пациенти с умерен/висок риск за инсулт CHADS >2 или с абсолютни индикации за лечение с вит.К антагонист и с ПТКА , високият риск за кървене от ТАТ може да бъде пренебрегнат или коригиран чрез:
 - използване на БМС, INR 2,0-2,5; ограничено използване на IIb/IIIa ГП инхибитори, радиален достъп или други улесняващи процедури;
 - преоценка на 1, 3 или 6 месец на лечението чрез преминаване от ТАТ към ДАТ : **изключване на**

Ho K. et al., 2013, Can J Cardiology - резултати при пациенти с ПМ:

- Няма статистически достоверна разлика м/у ДАТ и ТАТ по отношение на честотата на кръвоизливите
- Но: пациентите на ТАТ имат по-голяма честота на гастроинтестиналните кръвоизливи / $p=0,045$ /
- Честотата на мозъчните кръвоизливи е ниска и няма разлика м/у двете групи / $p=0,19$ /
- Няма разлика м/у двете групи ТАТ/ДАТ, независимо от CHADS₂, по-отношение на



The Lancet, 1107 - 1115, 30 March 2013, **WOEST trial**

Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial

Лечението с клопидогрел без аспирин води до значимо намаление на кръвоизливите и същевременно не се

WOEST study – 2013:
clopidogrel с/без аспирин +
ОАК

- **Лечението с клопидогрел + ОАК**
без аспирин! се асоциира със
значимо понижение на
кръвоизливите и липса на
увеличаване честотата на
тромбозните усложнения

но:

- **Общо кръвоизливите са $> p=0,001$**
при пациентите с ТАТ, големите
кървотечения са без статистически

Антитромбозно лечение след стентирание при пациенти с ОКС и неклапно ПМ-ретроспективен анализ и обобщение

- **Двойна антитромбозна терапия е по-неефективна за превенция на инсулт в сравнение с варфарин**
- **Настоящите Ръководства: пациентите, които изискват ДАТ + вит. К антагонист след ПТКА да поддържат INR 2,0-2,5, аспирин 75-81 мг и 75 мг клопидогрел**
- **Ръководствата базират препоръките си върху мнения на експерти; липсват изследвания за ефикасност/безопасност на ДАТ**

Основни въпроси с все още противоречиви отговори относно лечението с антитромбозни агенти при пациенти с ОКС

- Оптимизация и продължителност (?) на терапията с антитромбоцитни агенти
- Комбинирано лечение на антитромбоцитни медикаменти с антикоагуланти – по-ефективна възможност за контрол на остатъчния СС риск ?
- Остър коронарен синдром, ПТКА и необходимост от вит.К-антагонист – двойна - или тройна антитромбозна терапия ?
- **Вариабилност в отговора към**

Рутинна оценка на тромбоцитната реактивност ??

- Липсват рандомизирани проучвания за оценка ефекта от изследването на тромбоцитната функция, фокусирани върху изхода при пациенти с ОКС
- Въпреки, че до този момент липсват достатъчно основания от големи рандомизирани изследвания, няма съмнение, че персонализираната антитромбоцитна терапия би могла да подобри клиничния изход, особено при високорискови пациенти
- Въпросът по-скоро сега е изместен от “дали да се измерва тромбоцитната активност” към

ADAPT-DES Registry, 2013 , Stone G. et al., изводи

- Пациенти с PRU < 208 представляват нискорискова група в сравнение с тези, при които не се открива достатъчен медикаментозен ефект
- Следователно, въз основа единствено върху честотата на усложненията, абсолютната исхемична полза с по-новите P2Y12 инхибитори би била по-малка в сравнение с пациентите с лош отговор, излагайки ги на по-голям риск от кървене
- Подходът, базиран върху рисковия профил като индикатор за провеждане на тест за тромбоцитна

Преди ADAPT-DES Registry?

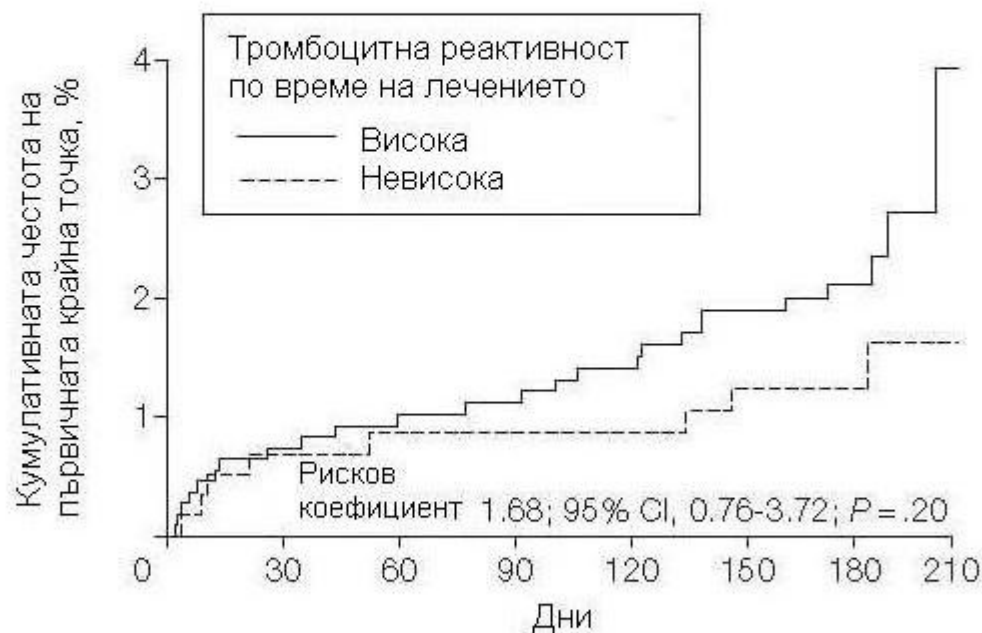
- **Едно прекратено и две завършени негативни проучвания :**

1. TRIGGER-PCI

2. GRAVITAS –post-hoc анализ : Над 208 PRU / P2Y12 reaction units / - по-лош изход след ПТКА

3. Collet JP et al., N Engl J Med:

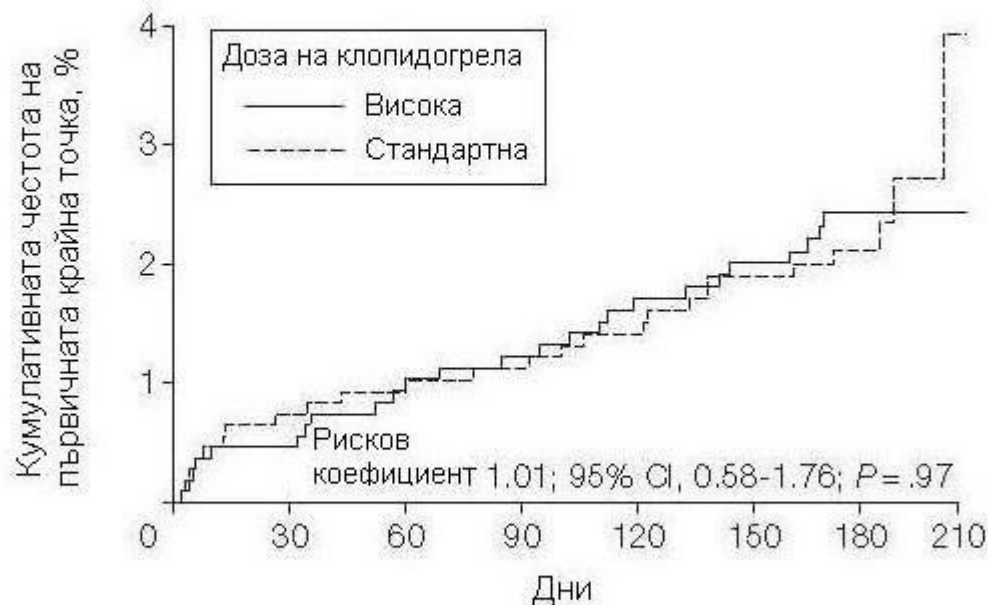
Пациенти с и без висока реактивност на тромбоцитите по време на лечението при получаване на стандартна доза клопидогрел



Висока реактивност	1105	1057	1028	1020	1015	1005	773	53
Невисока реактивност	586	565	552	551	549	546	415	19

**JAMA, March 16, 2011, Price M. et al.,
Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function
Testing After Percutaneous Coronary Intervention
The GRAVITAS Randomized Trial**

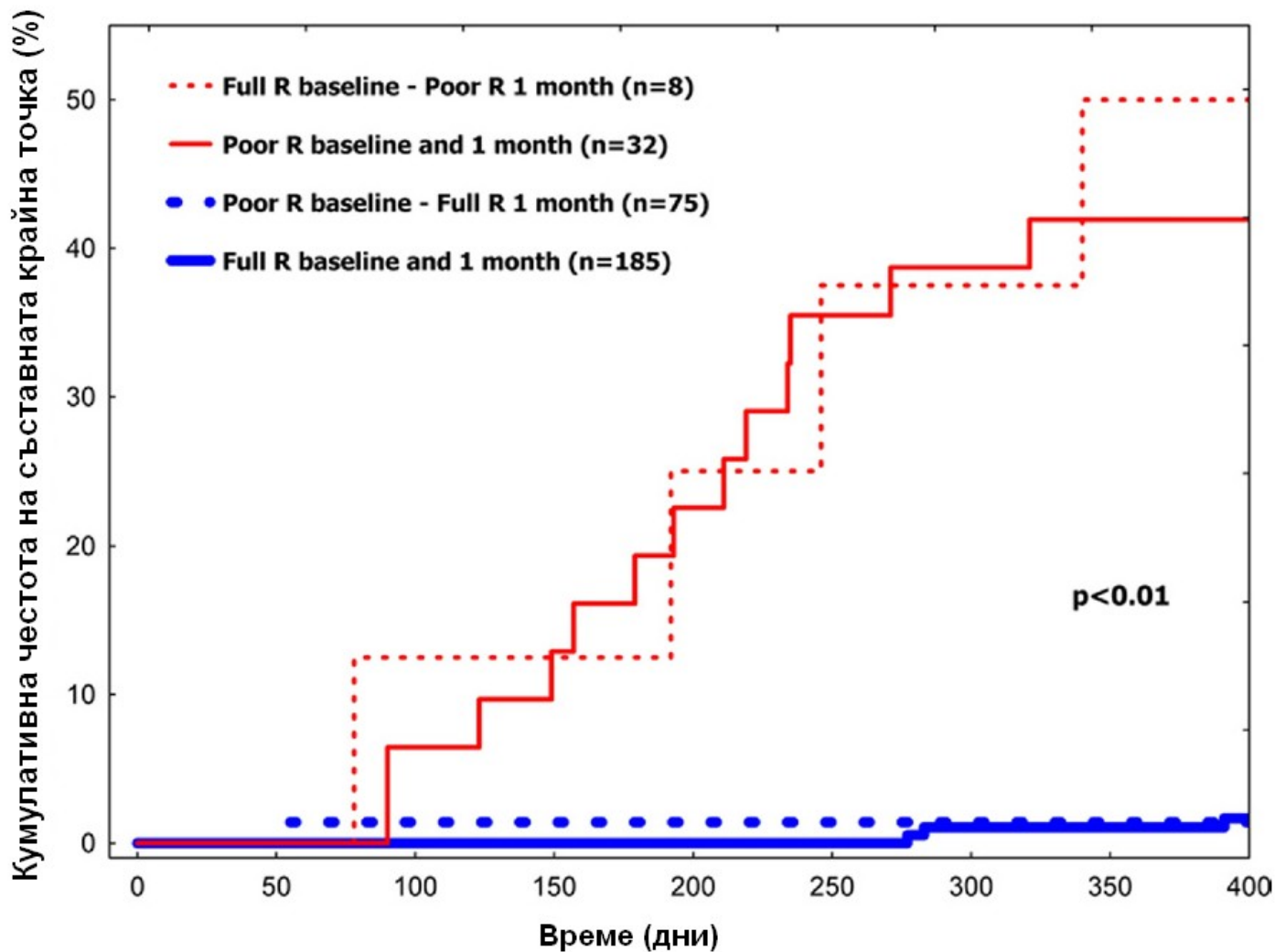
Пациенти с висока по време на лечението тромбоцитна реактивност при получаване на висока или стандартна доза клопидогрел



Висока доза	1109	1056	1029	1017	1007	998	747	54
Стандартна доза	1105	1057	1028	1020	1015	1005	773	53

JAMA, March 16, 2011

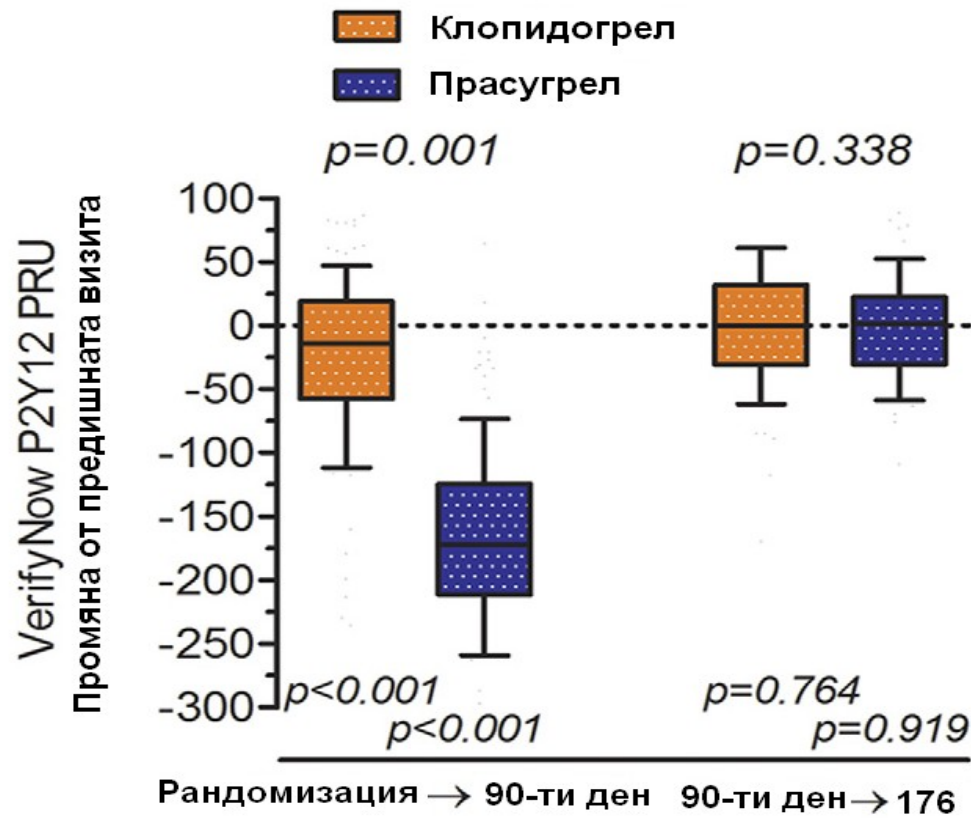
Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing
After Percutaneous Coronary Intervention
The GRAVITAS Randomized Trial



JACC Vol. 57, No. 25, 2011 - Campo G et al.
 Prospective Evaluation of On-Clopidogrel Platelet Reactivity Over Time in
 Patients

Treated With Percutaneous Coronary Intervention

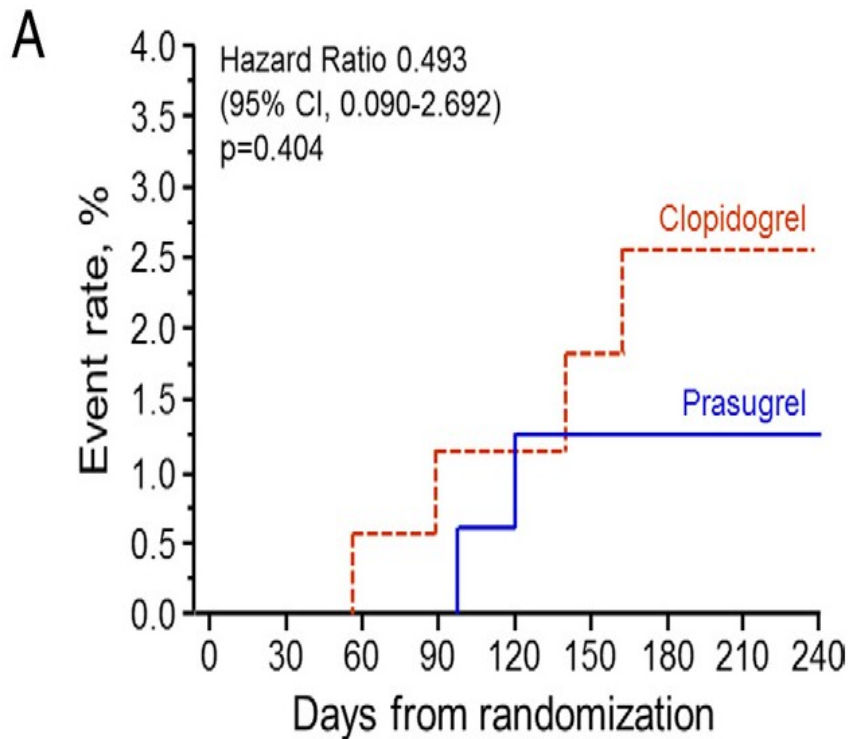
Лош отговор на 1-ви месец води до субоптимален изход,
 продължаващото на резистентността влошава резултата



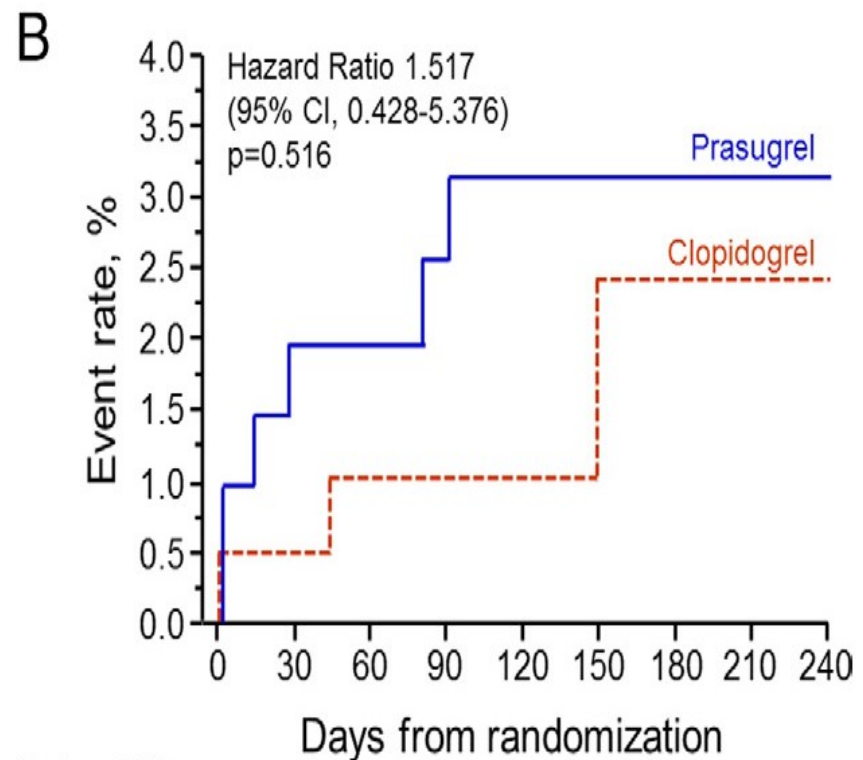
Прасугрел	n=185	133
Клопидогре	n=185	136

JACC , 59, 24, 2012. Trenk D. et al., **TRIGGER-PCI**
 A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents

I. Проучването валидира ползата от персонализиране на тромбоцитната терапия, чрез изследване тромбоцитната



Number at Risk		0	30	60	90	120	150	180	210	240
Prasugrel	209	197	181	169	154	141	68	3	2	
Clopidogrel	206	195	178	166	153	140	81	1	0	



Number at Risk		0	30	60	90	120	150	180	210	240
Prasugrel	207	193	177	164	149	137	66	3	2	
Clopidogrel	206	195	179	168	154	140	81	1	0	

JACC , 59, 24, 2012 - Trenk D et al., TRIGGER-PCI
A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents
II. Липсва подобрение в клиничния изход след превключване към празугрел при пациенти след планова ПТКА

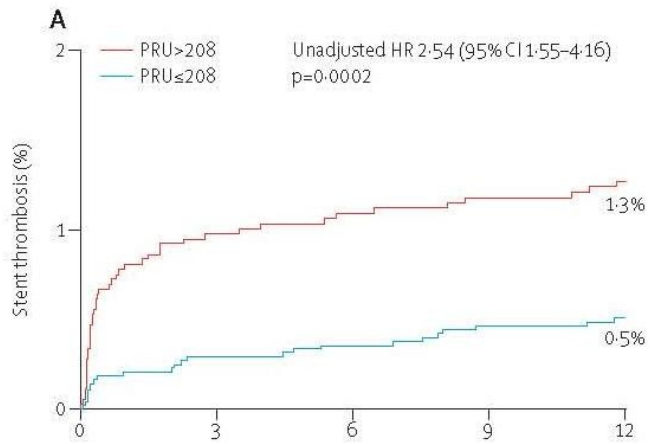
Крайни точки на проучването на 1-вата година от проследяването

Крайна точка	Конвенционално лечение (N = 1227) брой пациенти със събитие(%)	Мониторират не (N = 1213) брой пациенти със събитие(%)	P Value
Исхемична			
Първични крайни точки от смърт по всякаква причина, миокарден инфаркт, тромбоза на стента, инсулт или преходна исхемична атака, или спешна реваскуларизация	382	420	0.10
Основни вторични крайни точки на тромбоза на стента, реваскуларизирани или не, или която и да е спешна реваскуларизация	57	60	0.77
Смърт, повторен остър коронарен синдром, инсулт или преходна исхемична атака	86	100	0.28
Смърт или Миокарден инфаркт	348	368	0.32
Тромбоза на стента	12	12	0.51

Български Медицински Форум, Collet J-Ph et al., **ARCTIC TRIAL** **0.15**
 Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting : **без**
значимо подобрение в клиничния изход за пациентите с мониториране

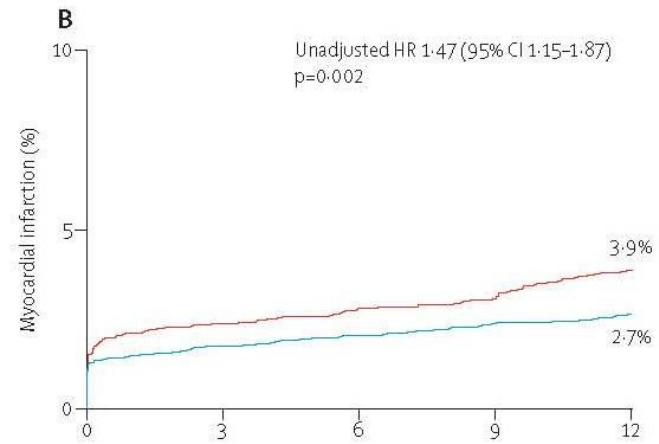
ADAPT-DES Registry – Gregg Stone, The Lancet, 2013

- **Най-голямото обсервационно изследване при пациенти след ПТКА, при които е изследвана тромбоцитната активност**
- **Цел: да се оцени връзката между тромбоцитната реактивност /VerifyNow P2Y12 test/ и исхемичния изход ,както и клинично проявеното кървене до 1 година от проследяването**

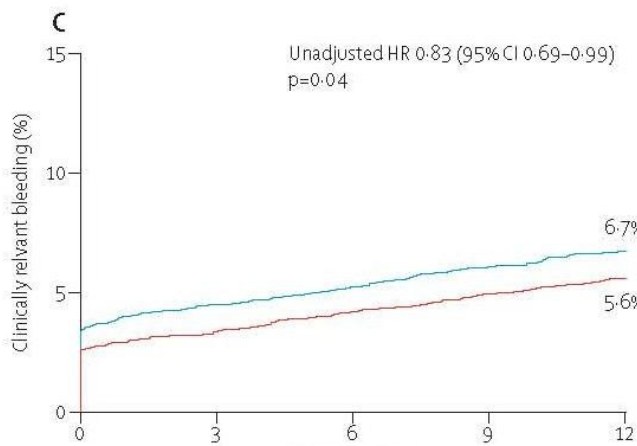


Number at risk

PRU >208	3610	3450	3420	3380	3152
PRU ≤208	4839	4688	4654	4631	4341

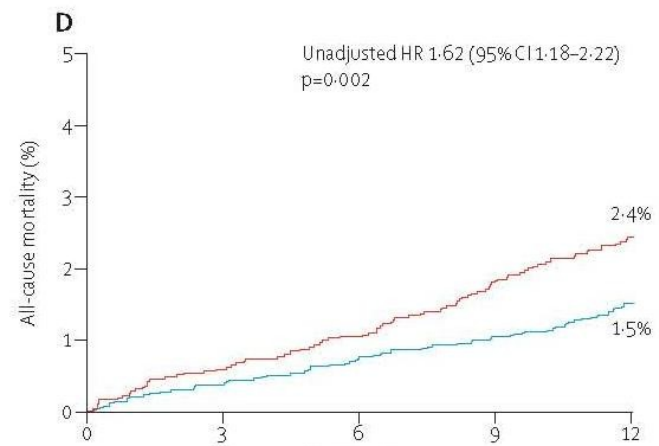


	3610	3399	3359	3314	3071
	4839	4616	4570	4537	4247



Number at risk

PRU >208	3610	3361	3308	3252	3015
PRU ≤208	4839	4486	4427	4374	4075



	3610	3475	3447	3408	3181
	4839	4696	4664	4645	4356

The Lancet , August 17, 2013
Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery
implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective
multicentre registry study

ADAPT-DES Registry - резултати, 2013

□ Пациенти с тромбоцитна реактивност над 208 PRU са със значимо по-висок риск за поява на ин-стент тромбоза и за вторична крайна цел – миокарден инфаркт,

□ но:

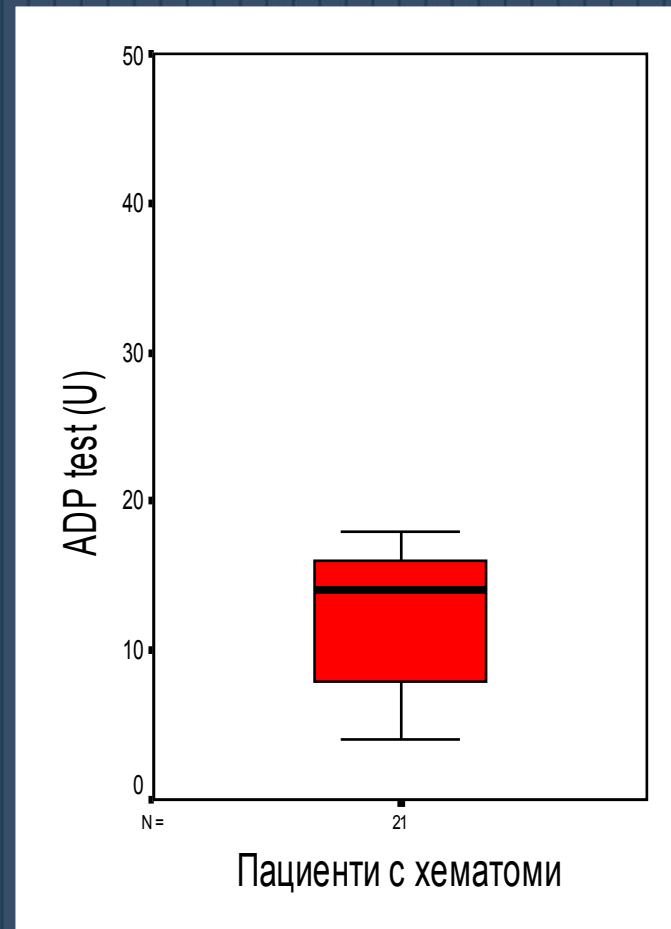
рискът за смъртност не е значимо повишен, въпреки тенденцията за по-голяма честота

Долна терапевтична граница: кървене

Установената средна стойност на ADP индуцираната тромбоцитна агрегация в групата пациенти с хеморагия - **12 ± 4,5 U** – двойно по-ниска в сравнение със средната стойност в групата с добър терапевтичен отговор – **22 ± 10 U**.

Критична долна граница за риск от кървене - 18 U

Автореферат, д-р Д. Динева,
12.09.2012



Вариабилност на отговора към антитромбоцитни агенти Кое е реално и важно ?

Клинично значение:

- Може ли да се измерва ? Достоверно и достатъчно лесно ?**
- Получените резултати могат ли да бъдат свързани с клиничния отговор?**
- Може ли да се направи нещо за промяна на вариабилитета?**
- Ако можем да направим нещо, има ли то значение ?**

ARCTIC-GENE trial, J-P Collet et al., ESC, 2013

Съответствие м/у генетичния профил на метаболизиране и фармакодинамичния профил

Съответствие	Бързи метаболизатори	Бавни метаболизатори
добро	69,1	40,3
лошо	30,9	50,7

Липсва съответствие м/у фармакодинамичния профил на пациентите базиран в/у тромбоцитната функция/ и метаболитния профил, базиран върху фенотипа

CYP2C19*2

	n = 54		n = 50	
	Добър отговор C _{10p} 75		Слаб отговор C _{10p} - HPR	
	ADP test 221 AUC		ADP test 720 AUC	
wt/wt	36	67%	15	30%
*2/wt	18	33%	33	66%
*2/*2	0		2	0%

CYP2C19*17

	n = 54		n = 50	
	Добър отговор C _{10p}		Слаб отговор C _{10p} -	
	ADP test 75221 AUC		ADP test ^{HPR} 720 AUC	
wt/wt	30	56%	30	60%
*2/wt	23	43%	17	34%
*2/*2	1	2%	3	6%

Генетични тестове в клиничната практика – **генотипизиране ??**

- Въпреки че липсва дефинитивно мнение от големи рандомизирани проучвания, получените данни са достатъчно убедителни, за да се препоръча извършване на генотипизиране и фенотипизиране при високорисковите пациенти с ПТКА

КРАЙ