

**Антитромбозни
медикаменти при ОКС -
какво научихме от
негативните клинични
проучвания?**

**Елина Трендафилова
Национална Кардиологична
Болница**

Какво е клинично проучване?

- Клинично проучване – проучване за оценка на ефективността и безопасността на медикамент/интервенция/устройство чрез мониториране на ефектите му (предварително дефинирани крайни точки) в достатъчно голяма предварително дефинирана група хора.

Какво е негативно клинично проучване?

➤ Изход от проучването

- Позитивен – новото лечение има голямо предимство и е по-добро от старото
- Неутрален – новото лечение е еквивалентно на старото
- Неясен – новото лечение не е нито по-добро, нито по-лошо от старото
- Негативен – новото лечение е с недостатъци и е по-лошо от старото

Защо проучването може да е негативно?

- Недостатъчен брой пациенти – колкото по-малка е разликата в ефектите на двете лечения, толкова повече пациенти трябва да са включени в проучването
 - Сравнение между различни ТЛ при СТЕМИ
 - От публикуваните за 20 години “негативни” урологични проучвания, повечето не са имали необходимия брой пациенти, за да докажат тезата
- Недобър избор на приемане на лечението – перорални GR Пв/Ша блокери
- Недобра доза – еноксапарин в ранните проучвания при възрастни и болни с ХБЗ
- Недобър подбор на групата пациенти
- Новото лечение е по-лошо от старото
- Новото лечение е по-добро, но страничните му ефекти са по-изразени

Защо са важни негативните проучвания?

- **Шансът за публикуването на позитивно проучване е много по-голям**
- **Съобщаването на негативни проучвания е много по-рядко от това за позитивните**
 - Преувеличава се значението на позитивните проучвания и мястото на съответното лечение
 - Променят се резултатите от мета-анализите
 - Ненужно повтаряне на проучвания
- **Статистически “гимнастики” в негативно като първична крайна точка проучване за доказване на позитивни вторични крайни точки**
 - 53 “позитивни” проучвания в областта на молекулярната биология за лечение на карцином - резултатите на 47 от тях не могат да бъдат възпроизведени в следващи проучвания

**Какви уроци научихме от
проучвания с антитромбозна
терапия при ОКС?
*Философия на антитромбозното
лечение при ОКС***

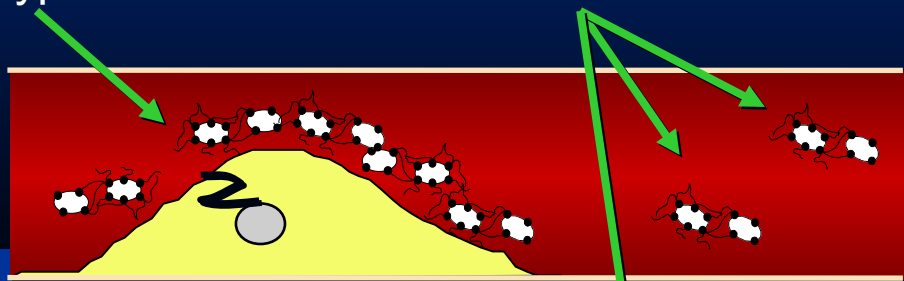
Урок №1

**Антитромбозната терапия намалява
тромбозния риск, но увеличава риска от
кървене и това е толкова важно за
прогнозата на пациентите, колкото
тромбозния риск.**

ОКС = атеротромбоза

Микроемболи от
тромбоцити и тромбин

Руптура на плака



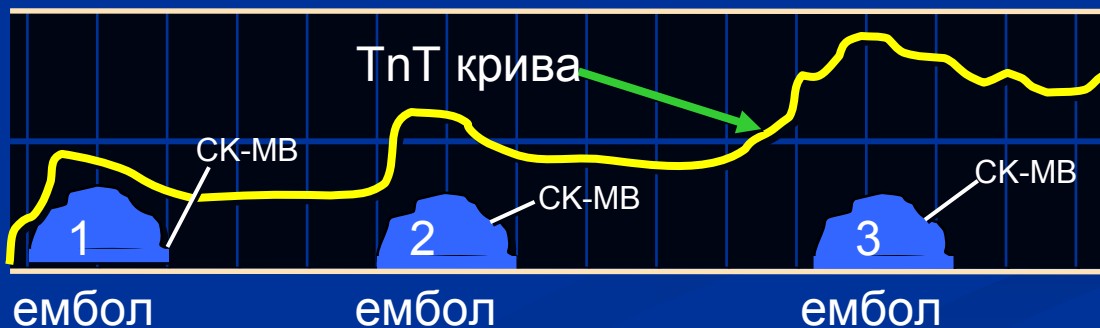
Тромб



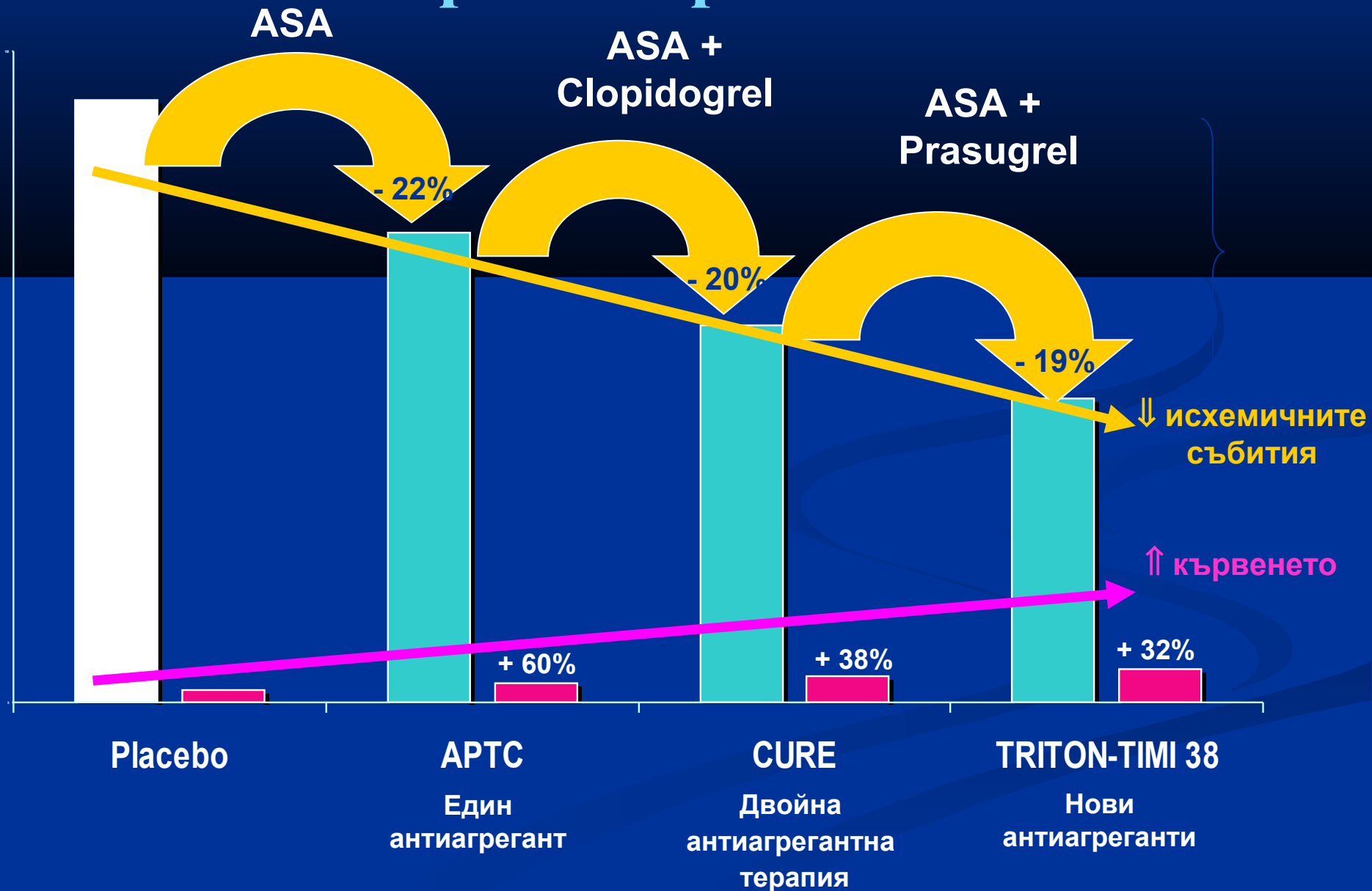
Възпаление, смапъзм,
ендотелна дисфункция



Микросъдова
обструкция



Все по-агресивна антитромбозна терапия при ОКС



Честота на кървенето в проучвания - ОКС

- **PURSUIT** 10.8 % Vs 9.3 % 14.2 % Vs 15.7 %
(eptifibatide Vs placebo)
- **CURE** 2.8 % Vs 3.4 % 9.3 % Vs 11.4 %
(ASA Vs ASA + clopidogrel)
- **FINESSE** 4.1 % Vs 2.6 % 10.5 % Vs 10.7 %
(Abciximab facill. Vs PCI pPCI)
- **OASIS 5** 2.2 % Vs 4.1 % 13.1 % Vs 12.1 %
(Fondaparinux Vs Enoxaparin)
- **ACUITY** 5.3 % Vs 5.7 % 7.8 % Vs 7.3 %
(bivalirudin + GP IIb/IIIa Vs Enox/UFH + GP IIb/IIIa)
- **HORIZONS AMI** 4.9 % Vs 8.3 % 6.6 % Vs 8.5 %
(bivalirudin Vs UFH + GP IIb/IIIa)
- **TRITON TIMI-38** 2.4 % Vs 1.8 % 9.9 % Vs 12.1 %
(prasugrel Vs clopidogrel)

Кървене 2 – 10 %

≈

Тромбоза 7 – 16

%

**Кървенето е толкова важно за прогнозата,
колкото тромбозата**

тромбоза



кървене

GRACE – вътрешболнична

ОММ КЪРВЕНЕ



Болните с кървене умират от тробозни усложнения!

↑↑ Миокарден инфаркт до 30-и ден

10,6 % срещу 4,1 % p<0,0001

HR 4,44 (3.16-6.24) p<0,0001

Миокарден инфаркт до 180-и ден

1.6 % срещу 1,8 % p=0,67

HR 1.14 (0.59-2.21) p=0,69

↑↑ Инсулт до 30-и ден

2,6 % срещу 0,56 % p<0,0001

HR 6.46 (3.54-11.79) p <0,0001

Инсулт до 180-и ден

0.8 % срещу 0,6 % p=0,24

HR 1.3 (0.48-3.54) p=0,60

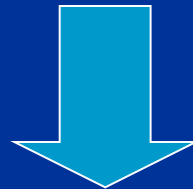
СМЪРТНОСТ



кървене



тромбоза



Нетна клинична полза

Какви уроци научихме от проучвания с антитромбозна терапия при ОКС?

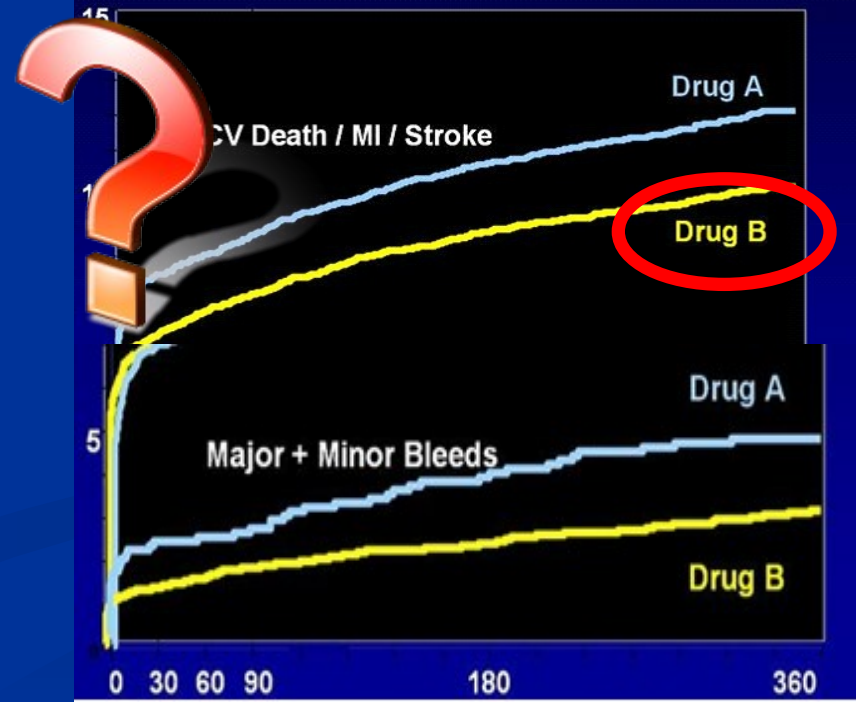
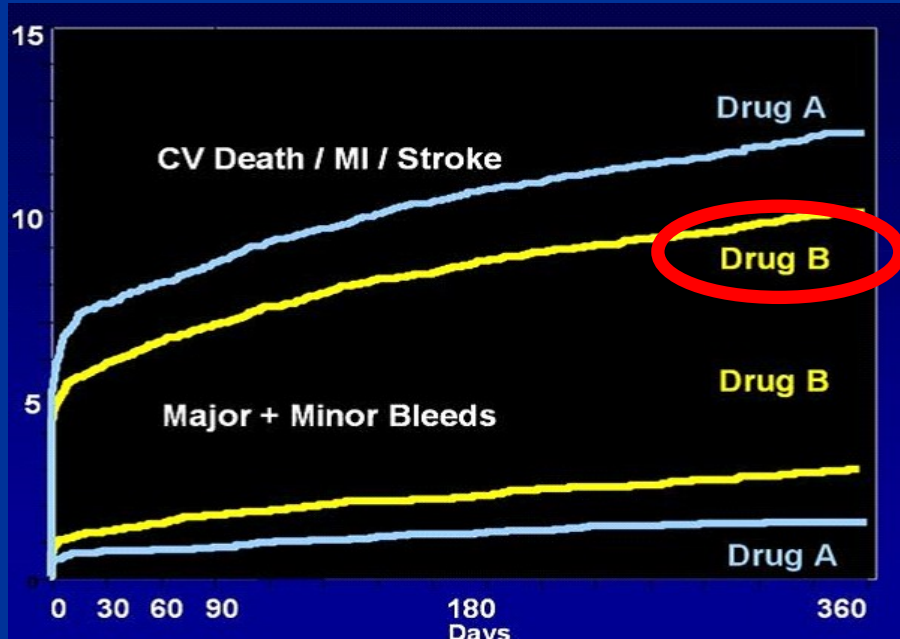
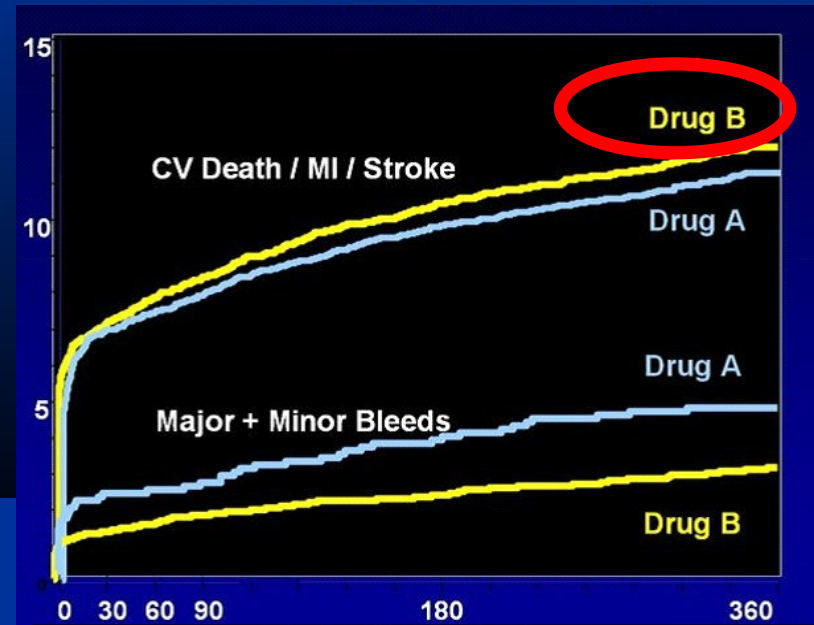
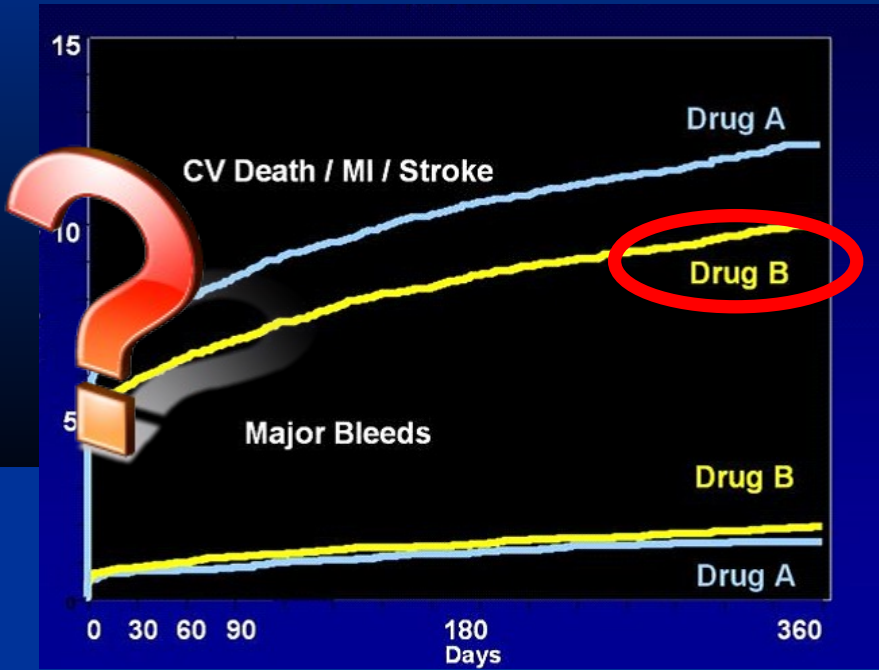
Урок №2

Антитромбозните медикаменти не са еднакви.

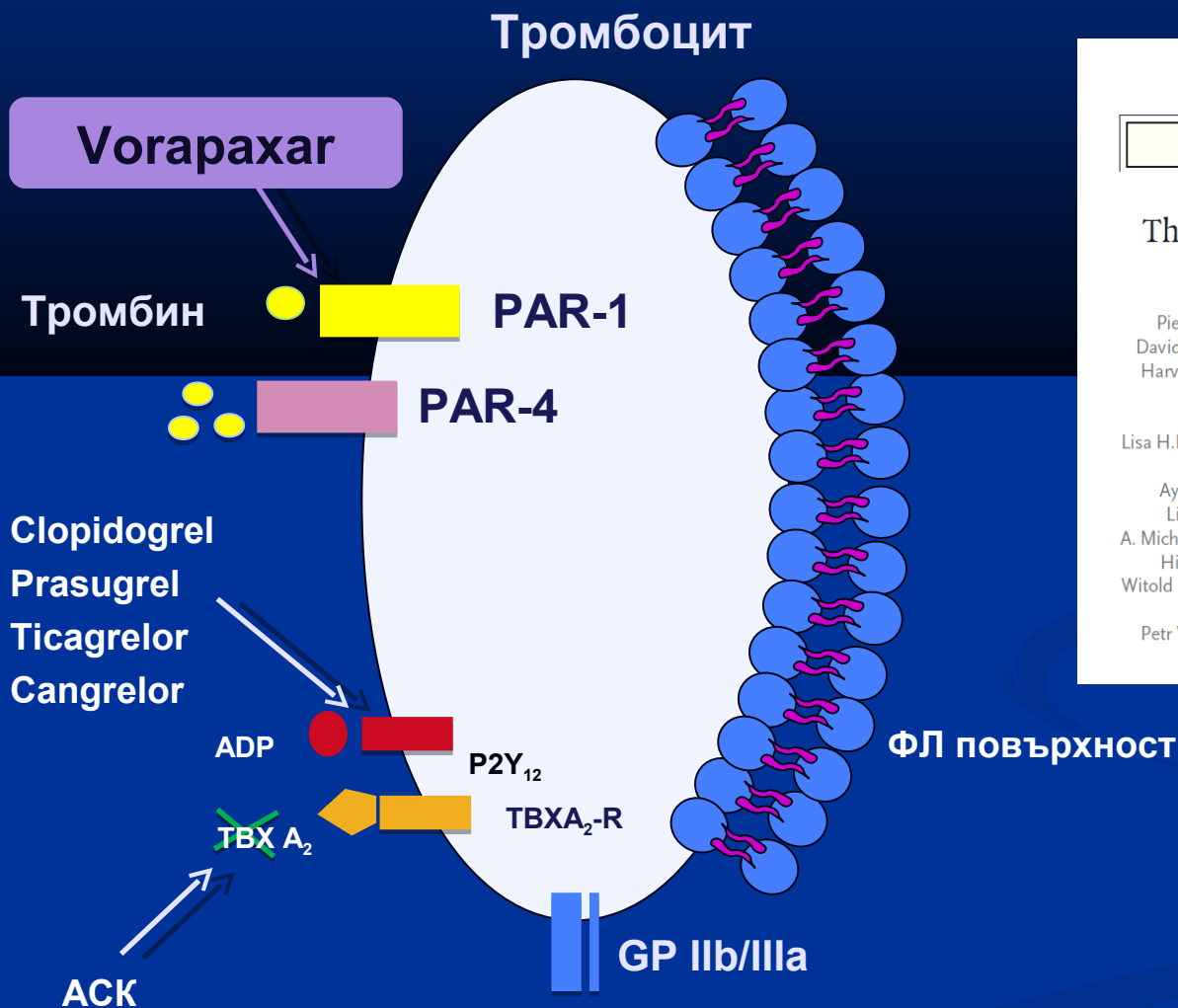
По-изразената антитромбозна активност е свързана с повече кървене.

Важна е нетната полза!

Възможни изходи от лечение с нов антитромбозен медикамент



Еднакъв антитромбозен ефект с по-лош профил на безопасност



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes

Pierluigi Tricoci, M.D., Ph.D., Zhen Huang, M.S., Claes Held, M.D., Ph.D., David J. Moliterno, M.D., Paul W. Armstrong, M.D., Frans Van de Werf, M.D., Harvey D. White, D.Sc., Philip E. Aylward, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., Edmond Chen, M.D., Yuliya Lokhnygina, Ph.D., Jinglan Pei, M.S., Sergio Leonardi, M.D., Tyrus L. Rorick, R.N., Ann M. Kilian, B.S., Lisa H.K. Jennings, Ph.D., Giuseppe Ambrosio, M.D., Ph.D., Christoph Bode, M.D., Angel Cequier, M.D., Jan H. Cornel, M.D., Rafael Diaz, M.D., Aycan Erkan, M.D., Ph.D., Kurt Huber, M.D., Michael P. Hudson, M.D., Lixin Jiang, M.D., J. Wouter Jukema, M.D., Ph.D., Basil S. Lewis, M.D., A. Michael Lincoff, M.D., Gilles Montalescot, M.D., José Carlos Nicolau, M.D., Ph.D., Hisao Ogawa, M.D., Matthias Pfisterer, M.D., Juan Carlos Prieto, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Peter R. Sinnaeve, M.D., Ph.D., Robert F. Storey, M.D., D.M., Marco Valgimigli, M.D., Ph.D., David J. Whellan, M.D., Petr Widimsky, M.D., Dr.Sc., John Strony, M.D., Robert A. Harrington, M.D., and Kenneth W. Mahaffey, M.D., for the TRACER Investigators*

Еднакъв антитромбозен ефект с по-лош профил на безопасност

TRACER

NSTEMI

Включващи критерии

- До 24 часа от симптомите
- ↑ биомаркери или ЕКГ промени
- 1 допълнителен фактор за висок риск

Плацебо

1:1
Рандомизирано
Двойно-сляпо

Vorapaxar

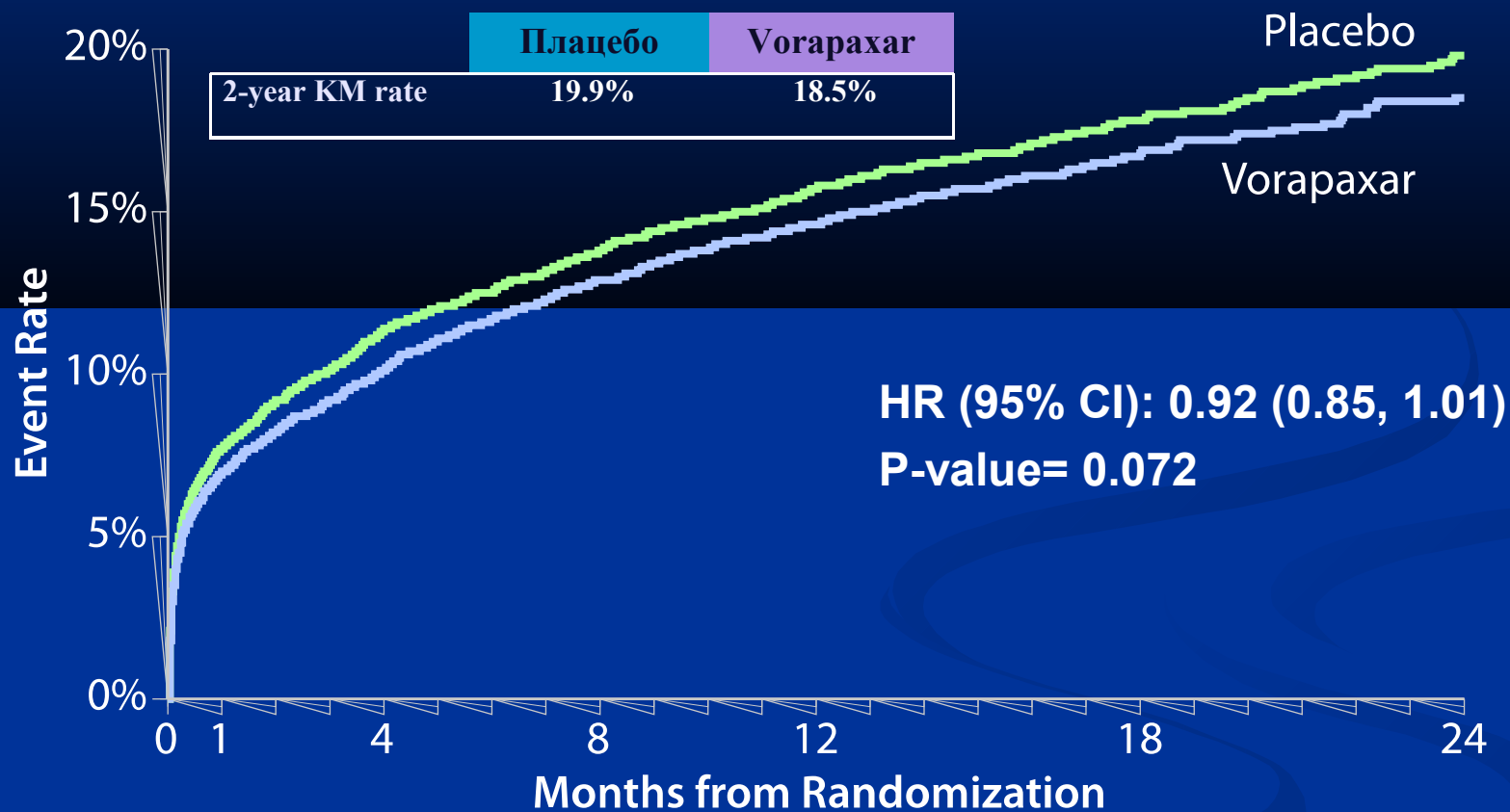
Нат. доза: 40 mg
Подд. доза: 2.5 mg дн.

проследяване: 1, 4, 8, 12 месец, след това на всеки 6 месеца
Терапия според действащите препоръки

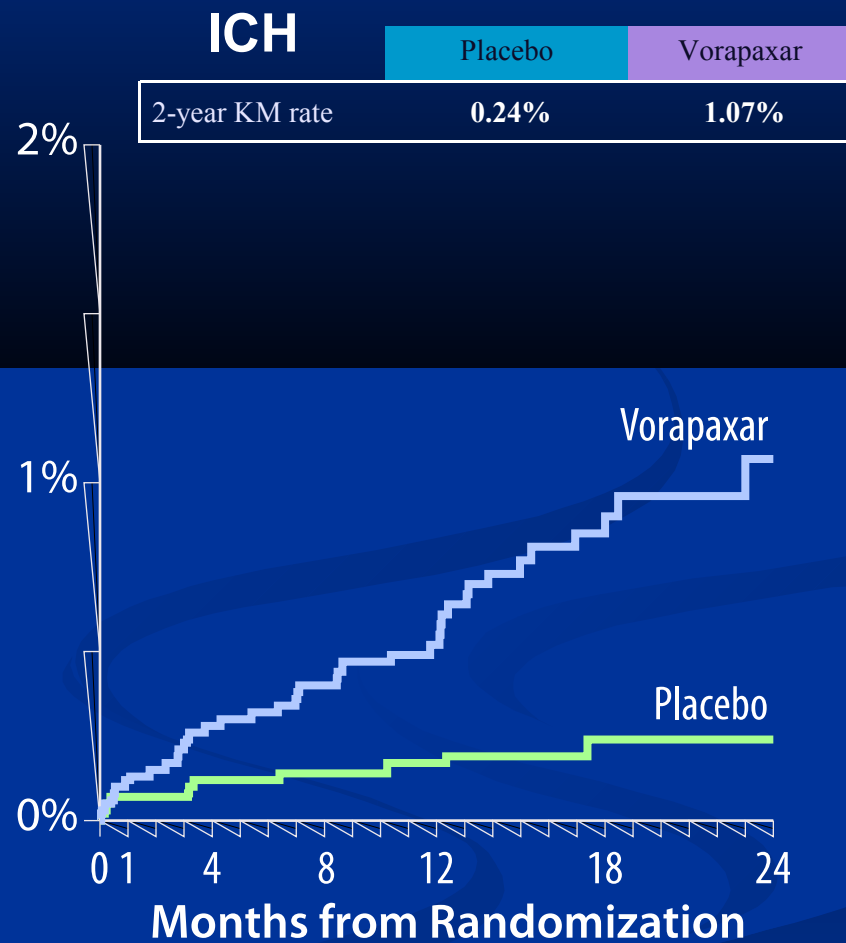
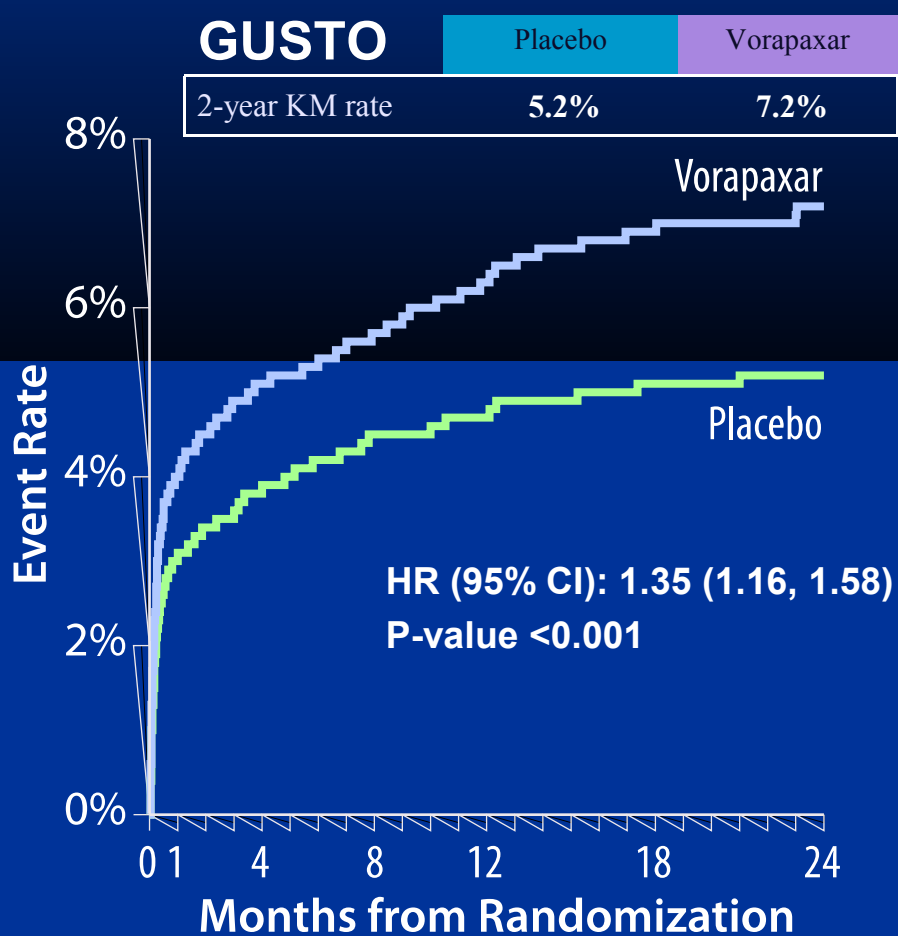
Първична крайна цел за ефикасност: СС смърт, МИ, инсулт, хоспитализации за исхемия, спешна реваскуларизация

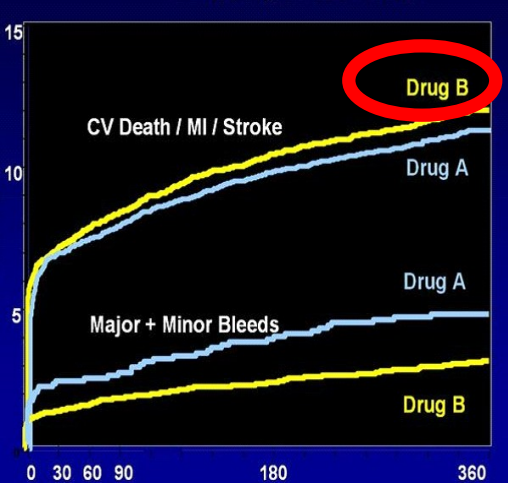
Крайна точка за безопасност: GUSTO умерено и тежко кървене, клинично сигнификантно кървене по TIMI

Първична крайна цел за ефикасност: СС смърт, МИ, инсулт, хоспитализации за исхемия, спешна реваскуларизация



Крайна точка за безопасност: GUSTO умерено и тежко кървене, клинично сигнификантно кървене по TIMI





OASIS-5

Цената?

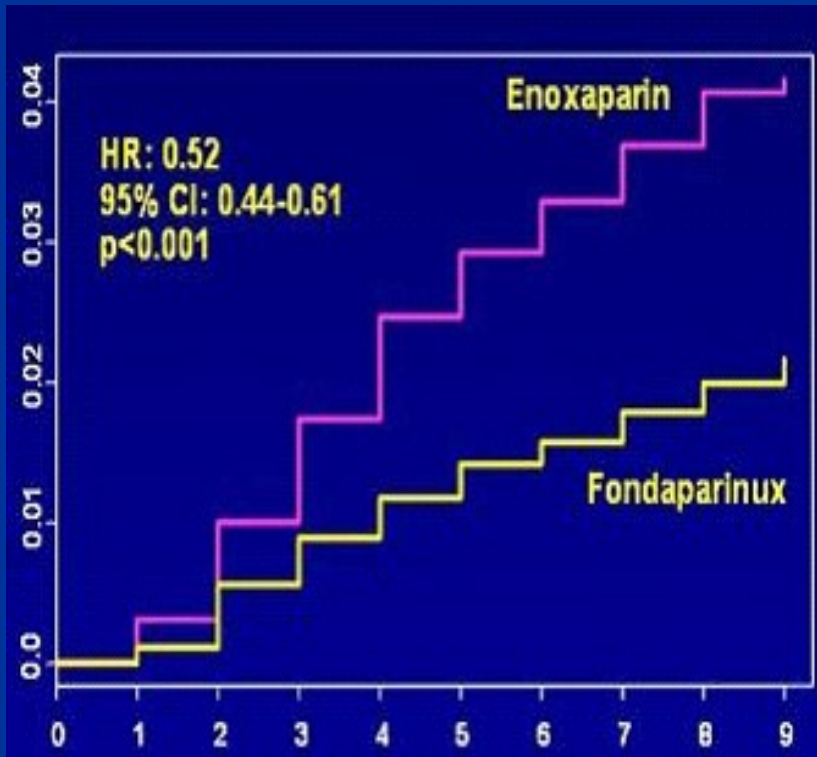
Катетърна тромбоза

0,9% 0,4%

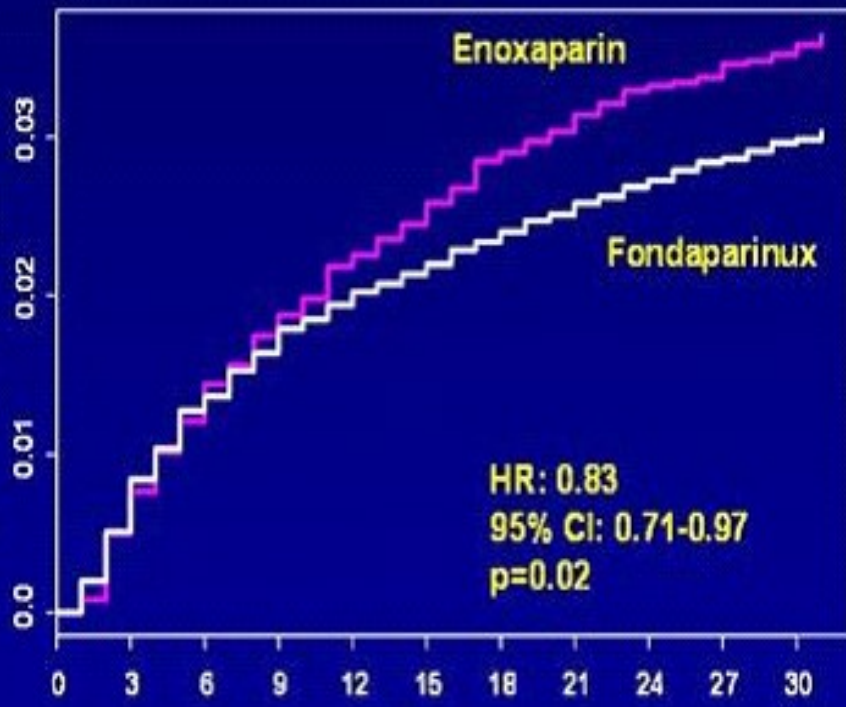
$p < 0.001$

↓ Кървенето с 50 %

↓ смъртност с 17 %



ДНИ



Урок №3

**Болните с ОКС са
хетерогенна група по
отношение на**

**исхемичния риск и
на риска от кървене.**

**Антитромбозната
терапия трябва да се
съобрази с баланса
на тези рискове!**



Предиктори за кървене

- Възраст
 - Женски пол
 - Предшестваща ИБС
 - Захарен диабет
 - ХБН
 - ST промени
 - Ниско АН
-
- Комбинация от медикаменти
 - Интервенция
 - Дясна сърдечна катетеризация

Предиктори за тромбоза

- Възраст
 - Женски пол
 - Предшестваща ИБС
 - Захарен диабет
 - ХБН
 - ST промени
 - Ниско АН
-
- (+) маркери
 - Ел. нестабилност
 - Разпространеност на атеросклерозата
 - Рефрактерност на терапия

Проучвания* с ГР IIb/IIIa блокери

Проучване	Плацебо	ГР IIb/IIIa	Risk Ratio
PRISM-PLUS	11.9	8.7	0.7 (0.51-0.96)
PRISM	7.1	5.8	0.8 (0.61-1.05)
PURSUIT	15.7	14.2	0.91 (0.82-1.0)
PARAGON	11.7	10.6	0.9 (0.82-1.00)
GUSTO IV	8	8.7	1.1 (0.68-1.2)
ALL	11.9	10.5	0.88 (0.82-0.94)

*смърт и МИ

GP IIb/IIIa блокери при NSTEMI

Клинични ползи при пациентите с позитивен тропонин



GP IIb/IIIa блокери според метода на лечение

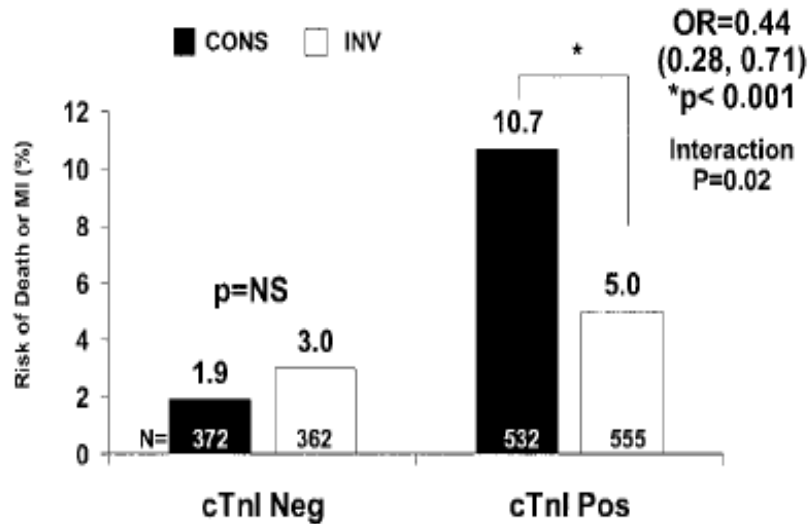
Консервативно

След PCI



Тропонин и агрессивна терапия

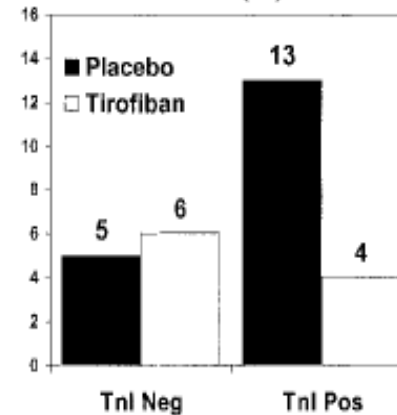
TACTICS TIMI 18



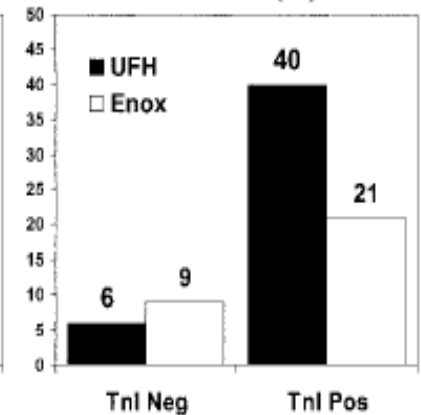
PRISM

TIMI 11A

Effect of Tirofiban D/MI (%)



Effect of Enoxaparin D/MI/UR (%)

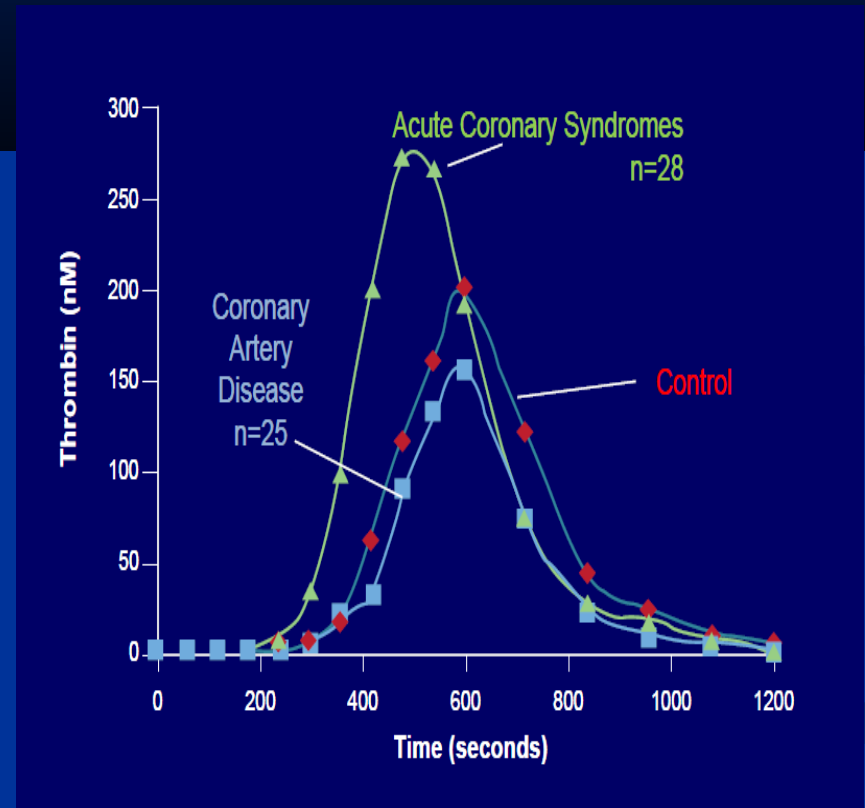
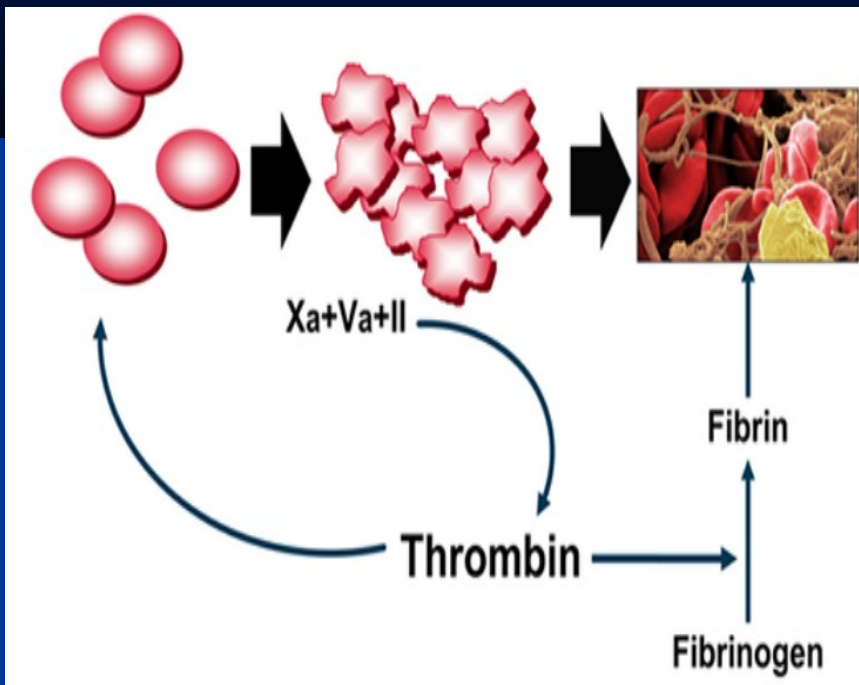


Какви уроци научихме от проучвания с антитромбозна терапия при ОКС?

Урок №4

Комбинирането на антитромбозни медикаменти е полезно, но не е безнаказано

ОКС - тромбин и тромбоцити! Антитромбоцитни медикаменти + антикоагуланти



Честота на кървенето според използваните антитромбозни медикаменти

- ASA или clopidogrel Vs placebo

RR 1.71 (CI 1.41-2.08)

↑↑ годишен AR 0.13 % (0.08-0.20)

- ASA+clopidogrel

+ 1 %

- ASA+UFH/LMWH

+ 1 - 2 %

- ТЛ+ASA+UFH/LMWH

- Голямо и животозастрашаващо

0,3 - 0,6 %

- Умерено

5,1 - 5,8 %

- + GP IIb/IIIa

+ 69 %

- ASA+UFH+GP IIb/IIIa

2.4 % Vs 1.4 %

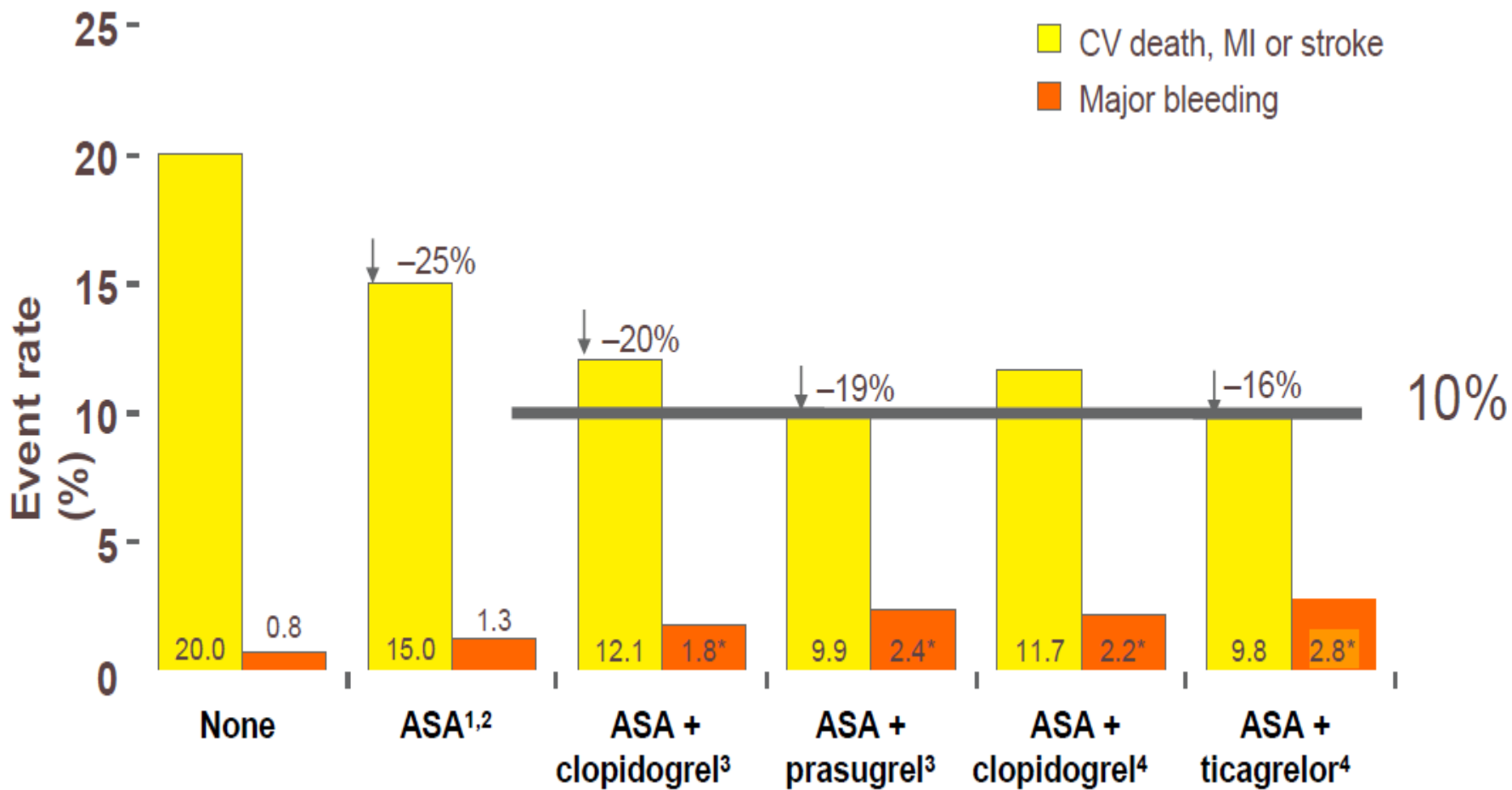
HR 1.64 (CI 1.36-1.97)

- ASA+clopidogrel+Warfarin

8.2% Vs 2.6%

HR 3.3 (CI 1.3-8.6)

Остатъчен тромбозен риск след ОКС



Продължително лечение с антикоагулант?

direct inhibition

Rivaroxaban (ATLAS 1 & 2)
Apixaban (APPRAISE 1 & 2)
Otamixaban (i.v.) (TAO)

Bivalirudin

Xi-Melagatran (ESTEEM)
Dabigatran (RE-DEEM)
SCH 539348 (TRA) (TRACER)

indirect inhibition

AT-Pentasaccharid
Fondaparinux
Idraparinux

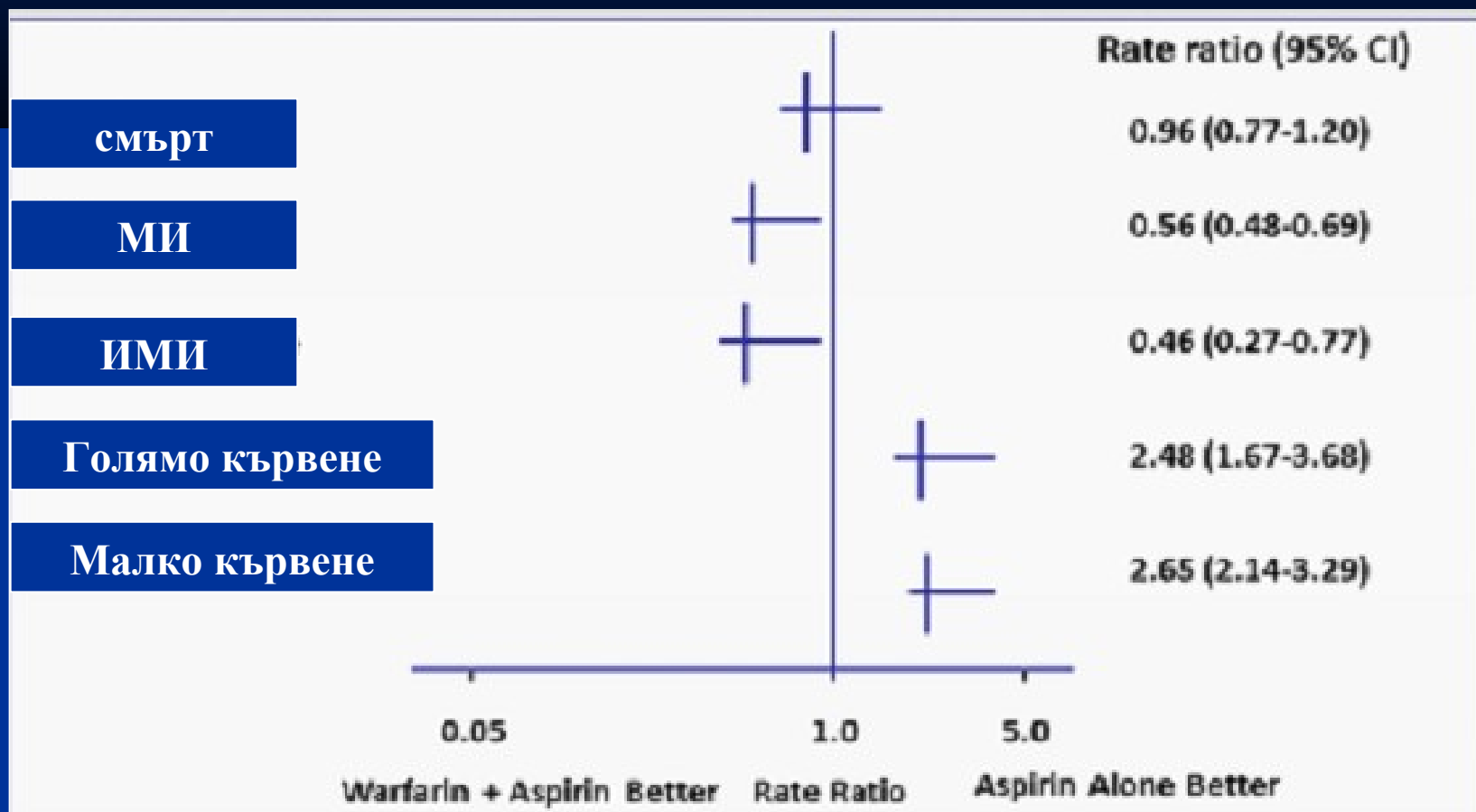
FXa

Thrombin

При ОКС е налице висока остатъчна реактивност на
тромбоцитите и висока тромбинова активност

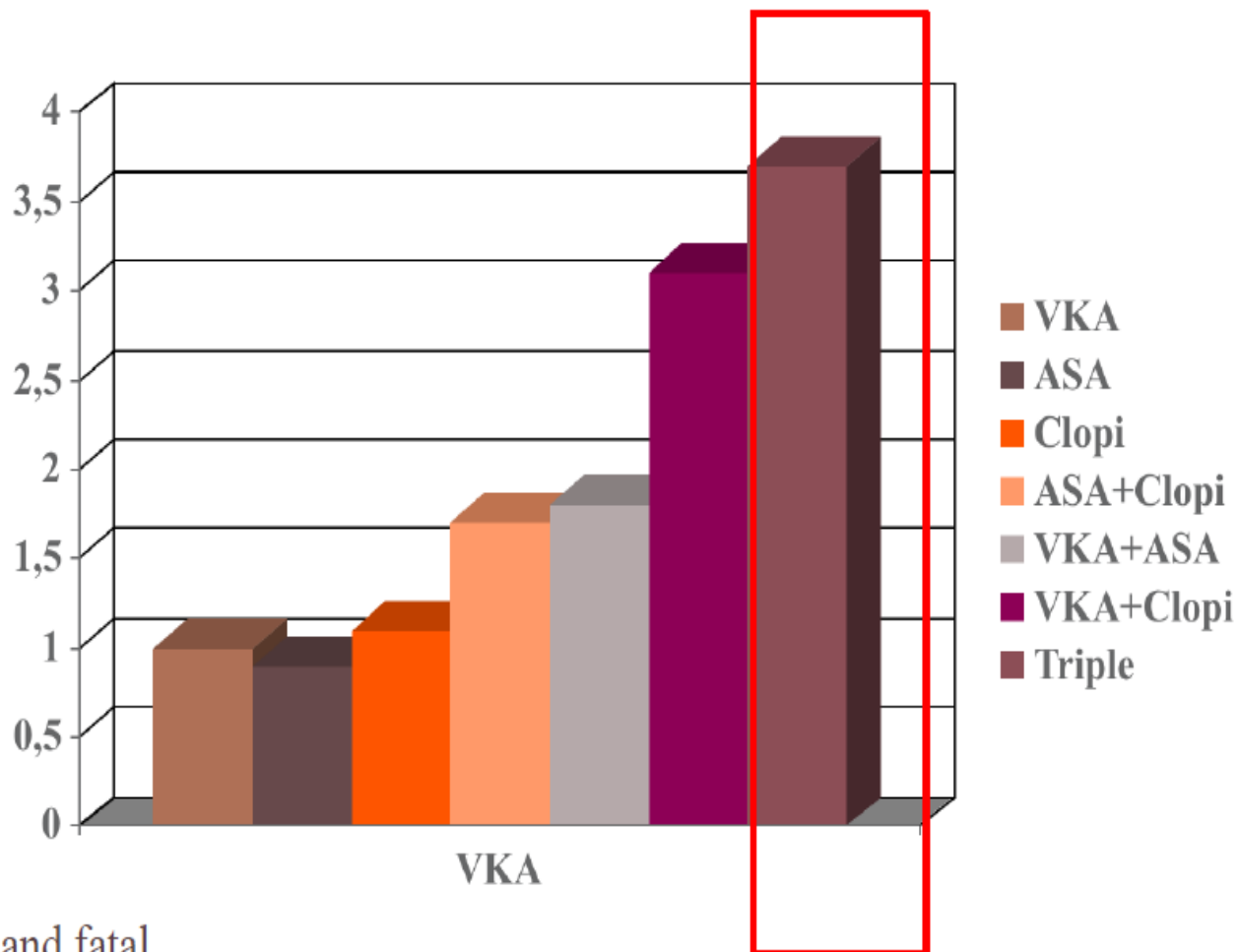
ВКА + АСК

мета-анализ на 10 проучвания с 5938 б.



Кървене при комбинирана терапия ВКА + антиагреганти

Hansen et al. Arch Intern Med 2010;170:1433-1441



* non-fatal and fatal

**НОАК и антитромбоцитни
медикаменти при
пациенти след ОКС без
ПМ**

APPRAISE-2: Apixaban Phase 3

Recent (≤ 7 days) ACS
(STEMI or NSTEMI-ACS)
At least 2 additional risk factors*

N = 10,800

- Aspirin
- Other antiplatelet therapy

Randomize 1:1

Double-blind

Trial discontinued in November 2010,
after 7392 patients enrolled,
due to excess bleeding

Apixaban 5 mg BID

CrCl < 40 mL/min: 2.5 mg
BID

Placebo

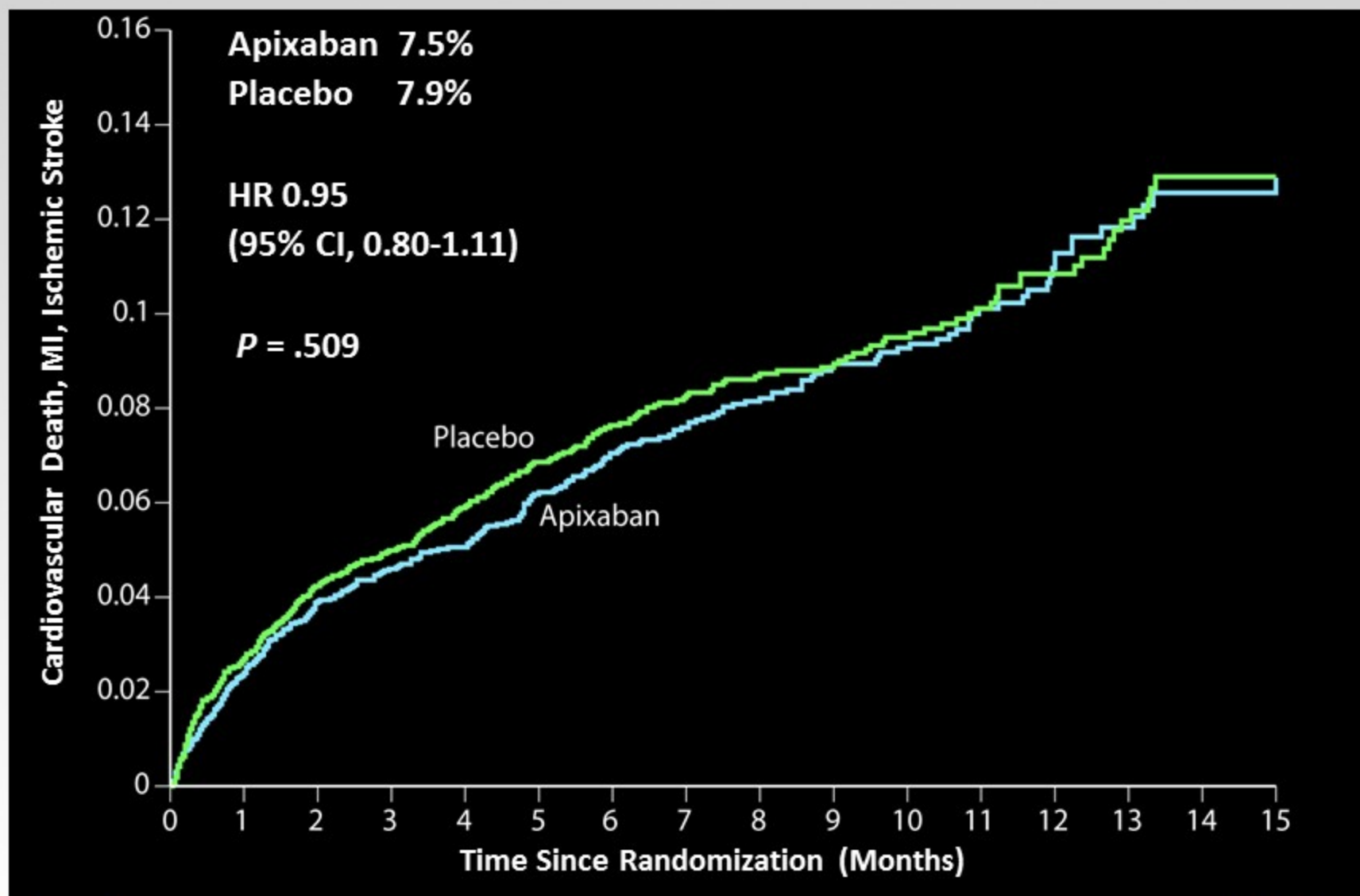
Primary outcome: Cardiovascular death, MI, ischemic stroke

Safety: TIMI major bleeding

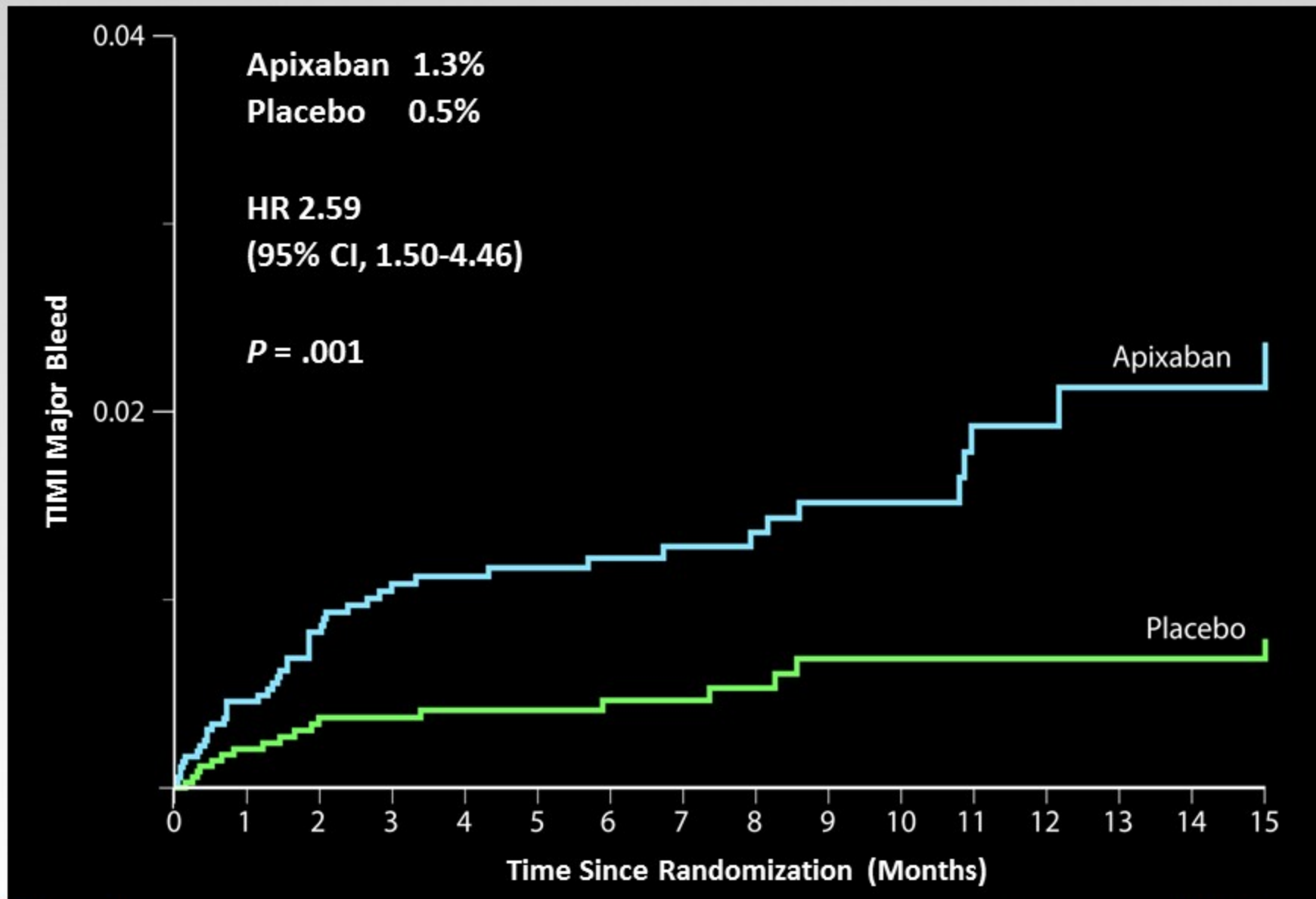
* ≥ 65 years, DM, h/o MI < 5 years, cerebrovascular disease, PVD, HF, or LVEF < 40%, CrCl < 60 mL/min, no revascularization for index ACS

APPRAISE-2: Primary Outcome

Cardiovascular Death, MI, Ischemic Stroke



APPRAISE-2: TIMI Major Bleeding

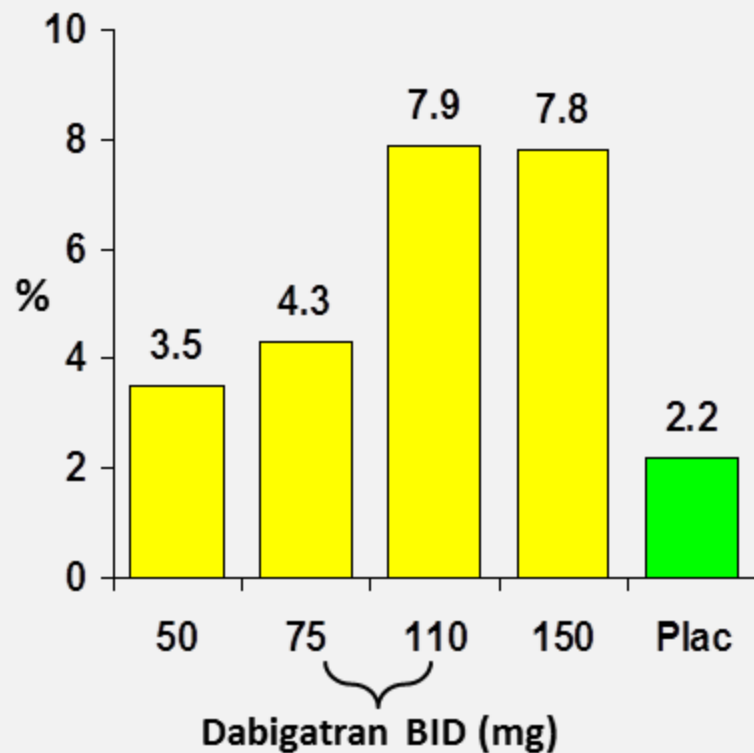


RE-DEEM: Dabigatran ACS Phase 2

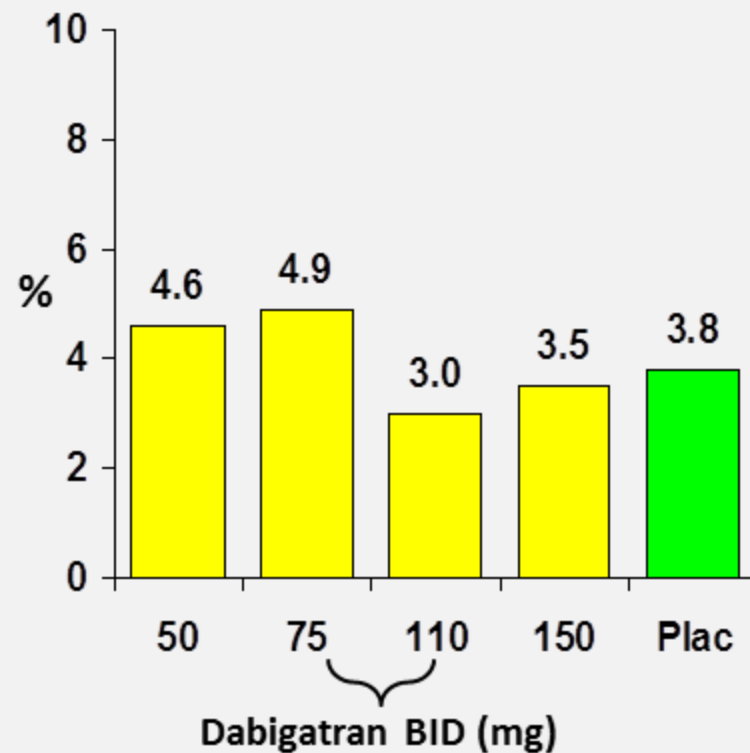
Dose-finding study of dabigatran BID vs placebo, both with DAPT 7 days after NSTEMI or STEMI (N = 1891)

Primary Endpoint:

Major and Clinically Relevant Minor Bleeding*



Death, MI, Nonhemorrhagic Stroke



*ISTH criteria: fatal, critical organ, hemoglobin drop 2 g/dL, ≥ 2 U transfusion

Oldgren J, et al. *Eur Heart J*. 2011;32:2781-2789.

STUDY DESIGN

7817 STEMI Patients
(From a total of 15526 Patients with Recent ACS)
Stabilized 1-7 Days Following the Index Event – Median 4.7 Days

Stratified by Thienopyridine Use at MD Discretion

+ ASA 75 to
100 mg/day

Placebo
N=2632

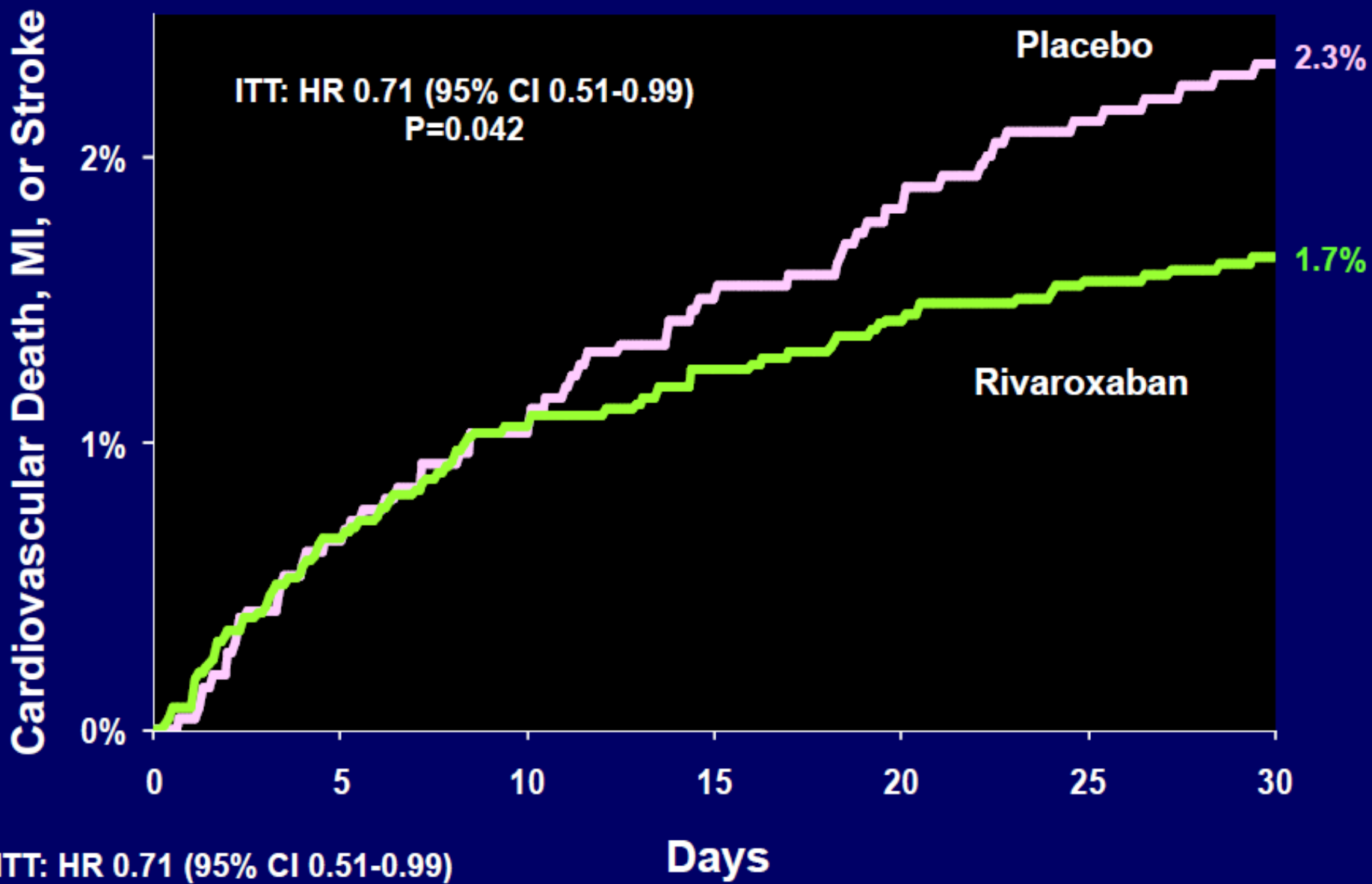
Rivaroxaban
2.5 mg BID
N=2601

Rivaroxaban
5 mg BID
N=2584

PRIMARY ENDPOINTS:

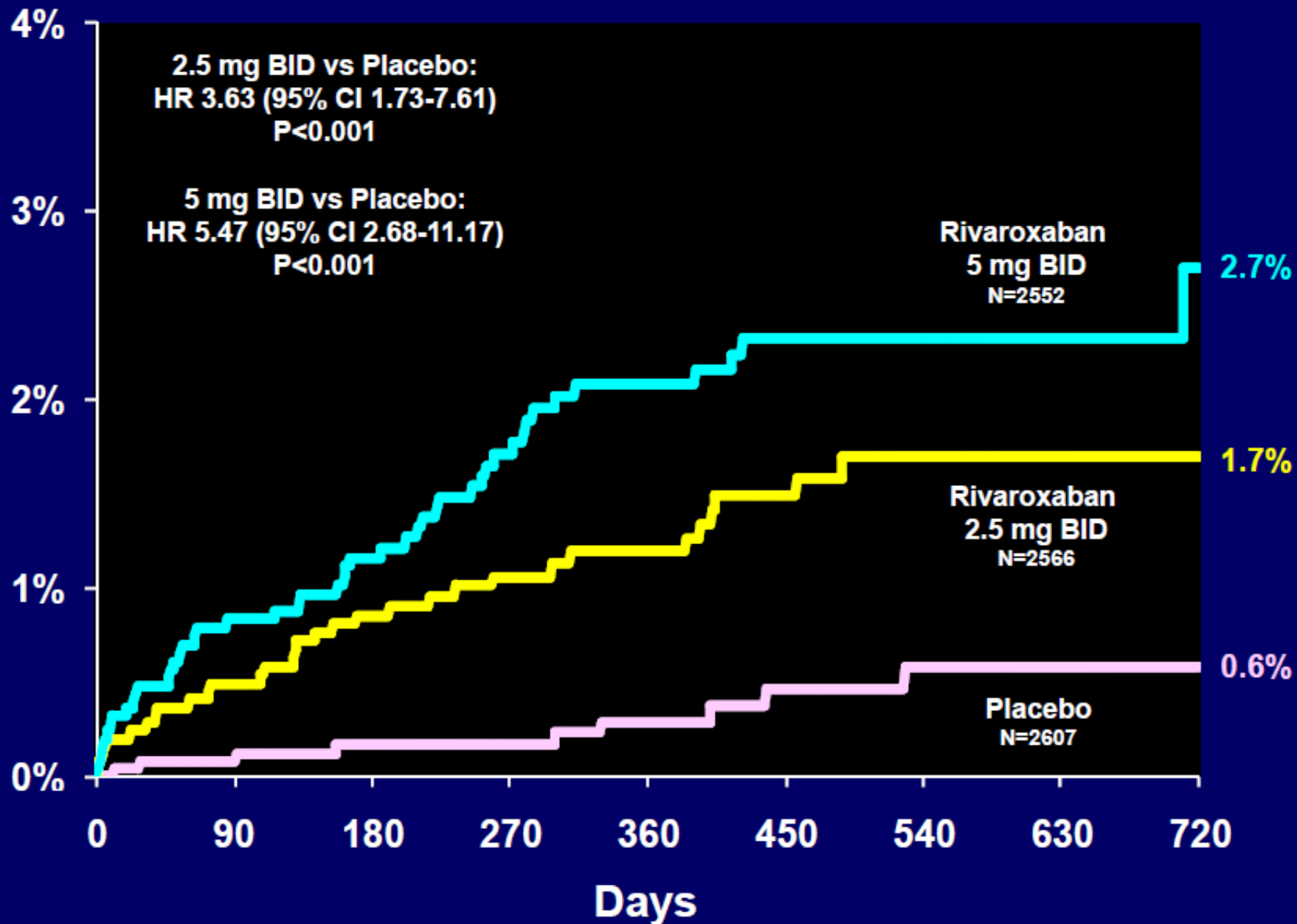
EFFICACY: CV Death, MI, Stroke (Ischemic, Hemorrhagic, or Uncertain)
SAFETY: TIMI major bleeding not associated with CABG

PRIMARY EFFICACY ENDPOINT: 30 Days



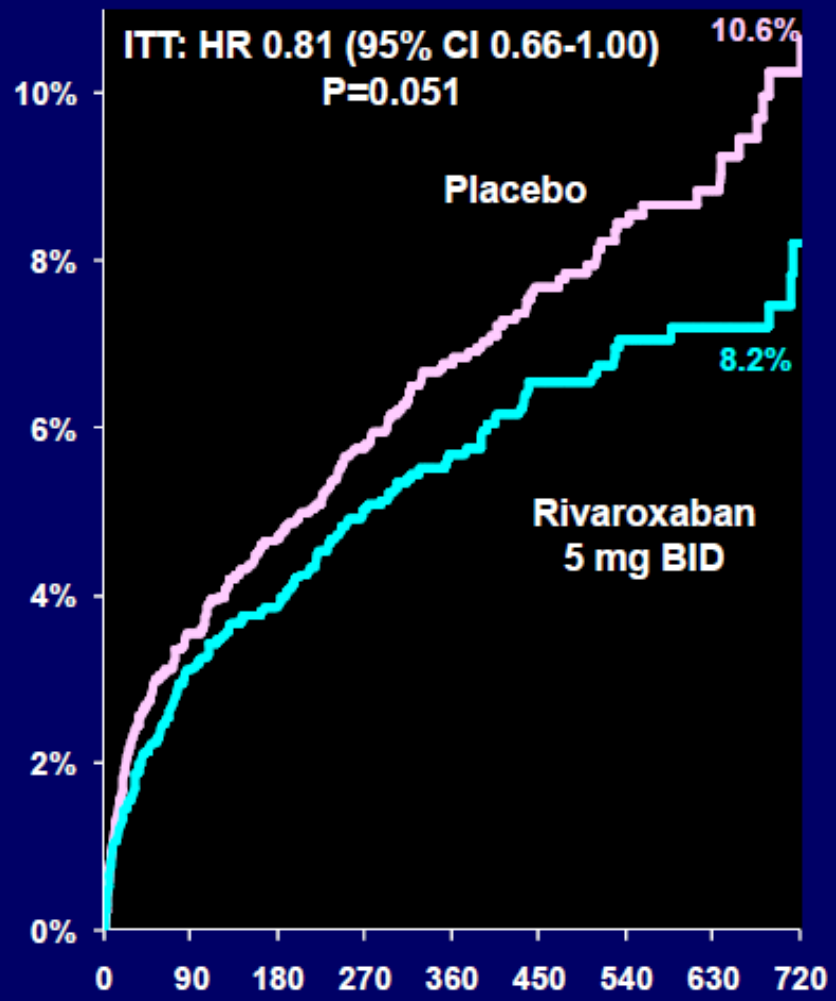
PRIMARY SAFETY ENDPOINT

TIMI non-CABG Major Bleeding



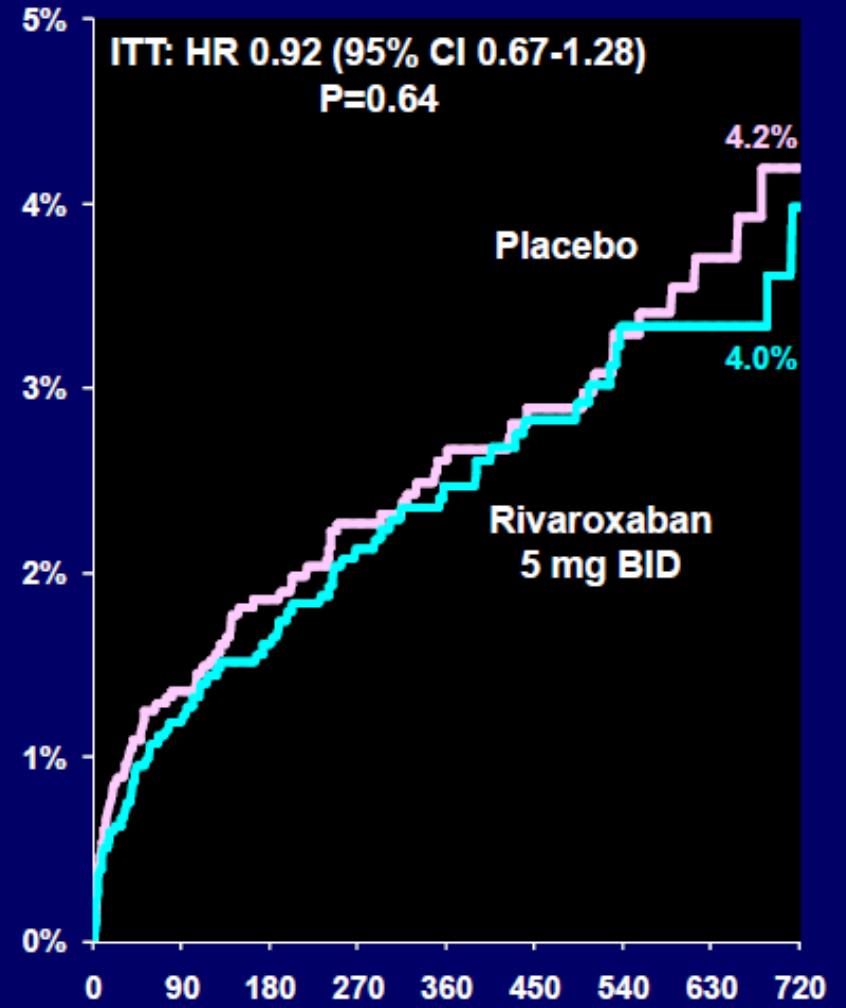
EFFICACY ENDPOINTS: 5 mg BID

CV Death, MI, or Stroke



mITT: HR 0.86 (95% CI 0.69-1.07)
P=0.17

CV Death

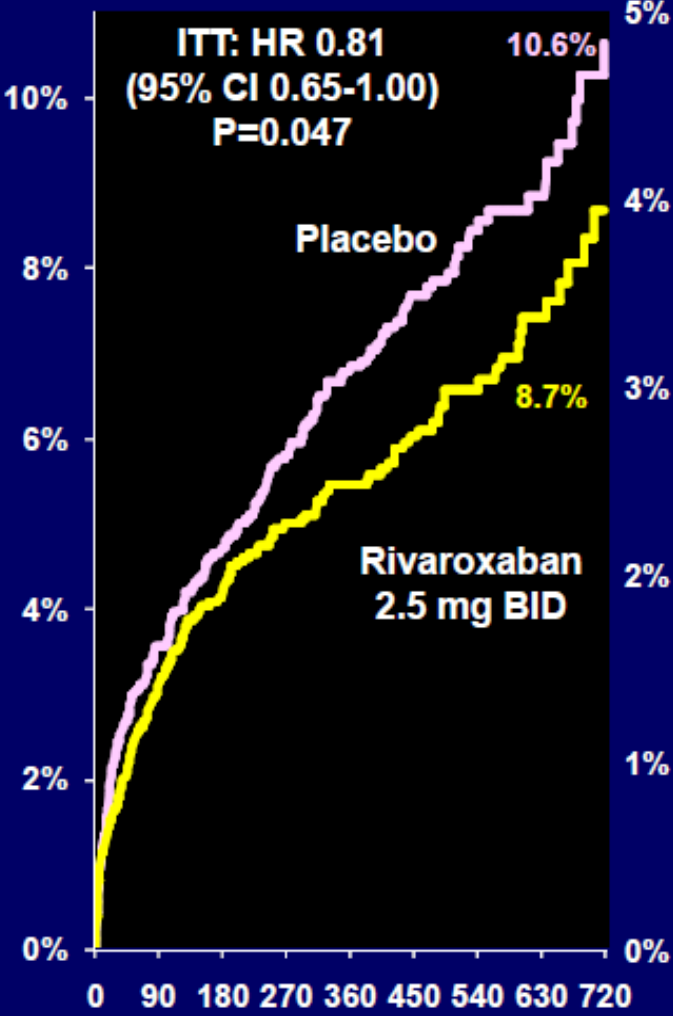


mITT: HR 0.94 (95% CI 0.66-1.33)
P=0.73

Days

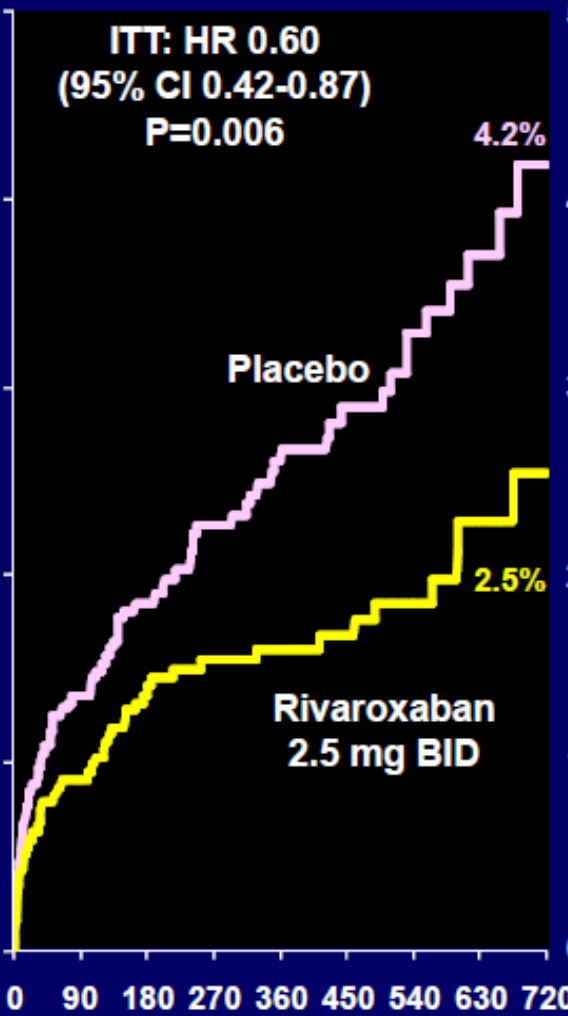
EFFICACY ENDPOINTS: 2.5 mg BID

CV Death, MI, or Stroke



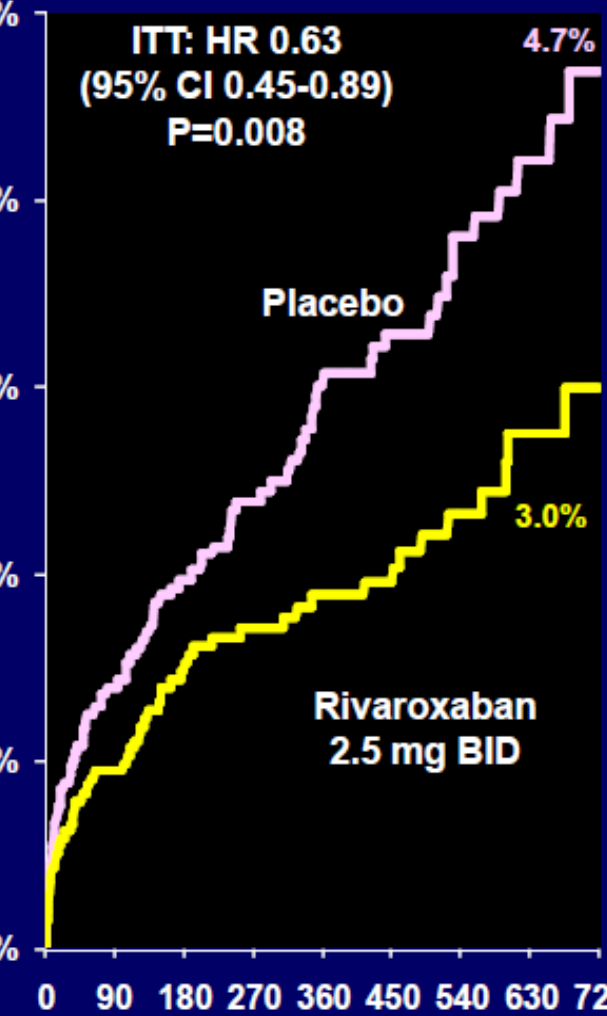
mITT: HR 0.85 (95% CI 0.68-1.06)
P=0.14

CV Death



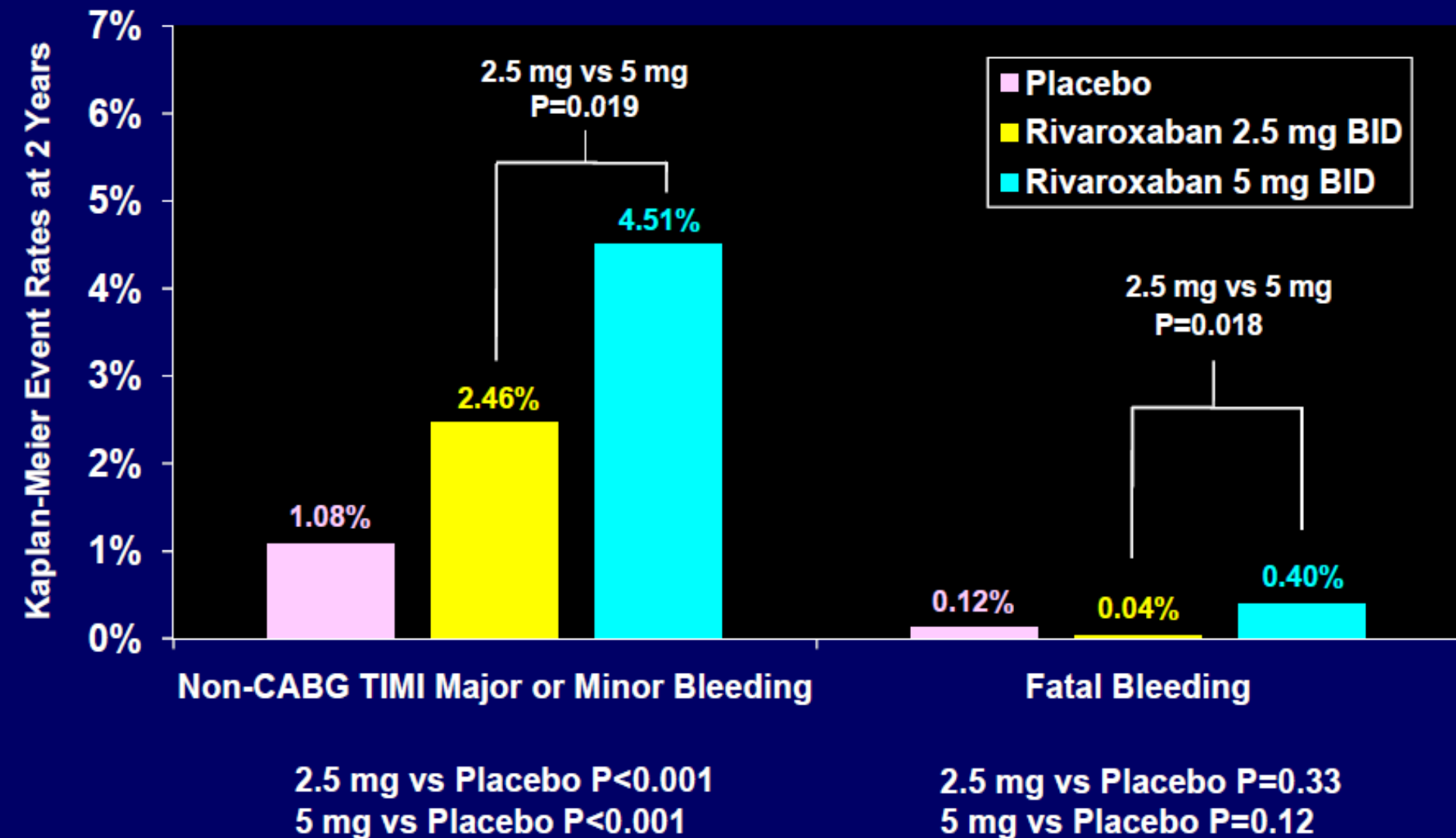
mITT: HR 0.58 (95% CI 0.39-0.86)
P=0.006

All-cause Death



mITT: HR 0.60 (95% CI 0.41-0.87)
P=0.007

OTHER SAFETY ENDPOINTS



Защо има разлики?

Дозата!!!

- Вероятно дозата на антитромбиновите медикаменти при ОКС без ПМ е различна от дозата за превенция на инсулт при ПМ, вкл. и след ОКС.
- Възможно е да има разлика в нетната полза при различните антикоагуланти.
- Засега ТАТ остава при
 - Пациенти с висок атеротромботичен риск и нисък риск от кървене без ПМ – ривароксабан 2 x 2,5 мг (Шв, В)
 - Пациенти с висок риск от инсулт и с ОКС – обичайната доза ОАК (ВКА или НОАК) + ДАТТ

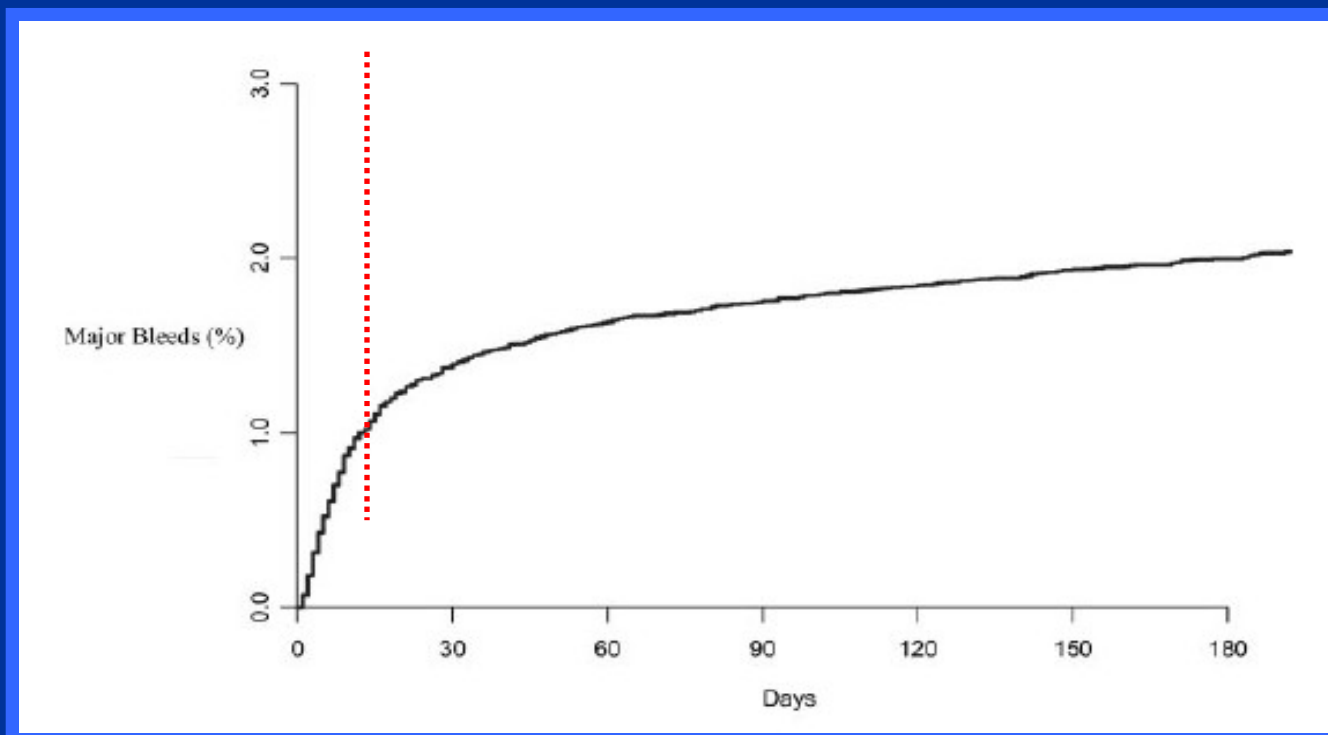
Какви уроци научихме от проучвания с антитромбозна терапия при ОКС?

Урок №5

Рискът от кървене персистира във времето

34 146 б. – OASIS Registry, CURE, OASIS-2

- 2,3 % голямо кървене до 30-и ден – остра фаза на ОКС
- +2,0 % голямо кървене до 6-и месец – вторична превенция след ОКС



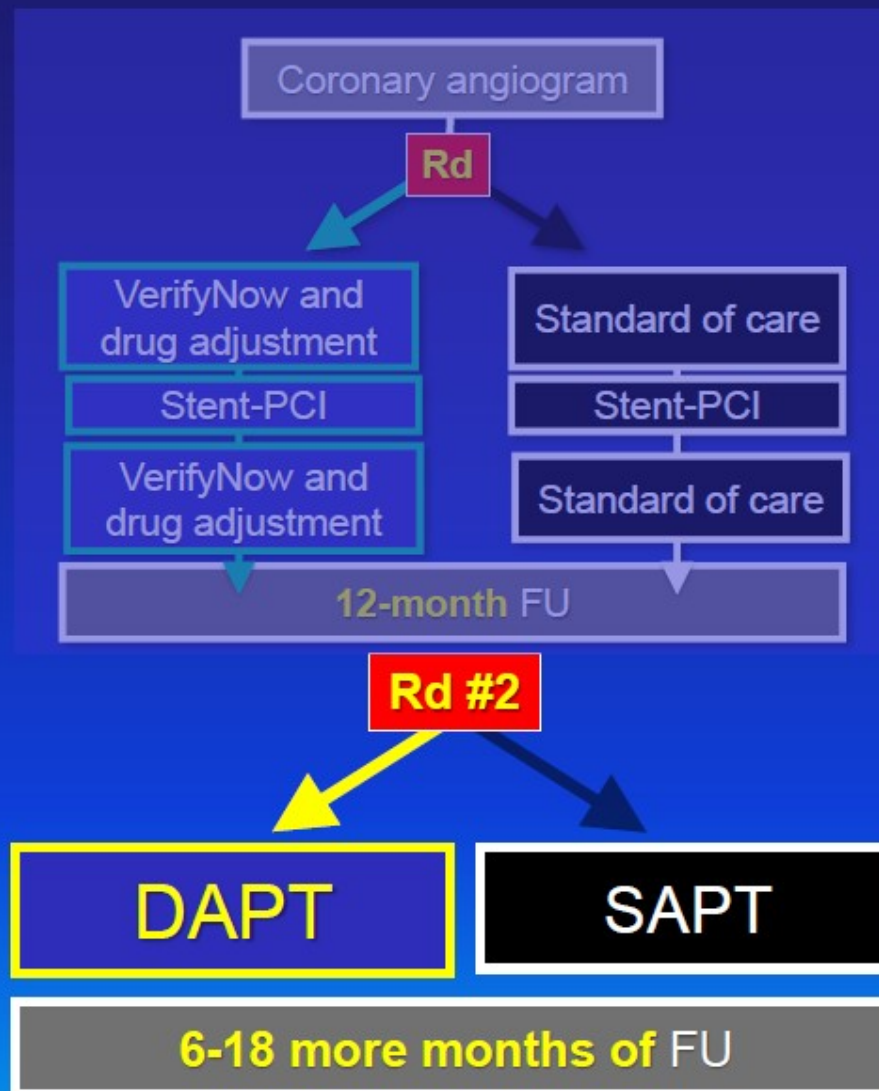
Какви уроци научихме от проучвания с антитромбозна терапия при ОКС?

Урок №6

Продължителността на антитромбозната терапия трябва да е индивидуализирана и съобразена с баланса на исхемичния риск и този от кървене



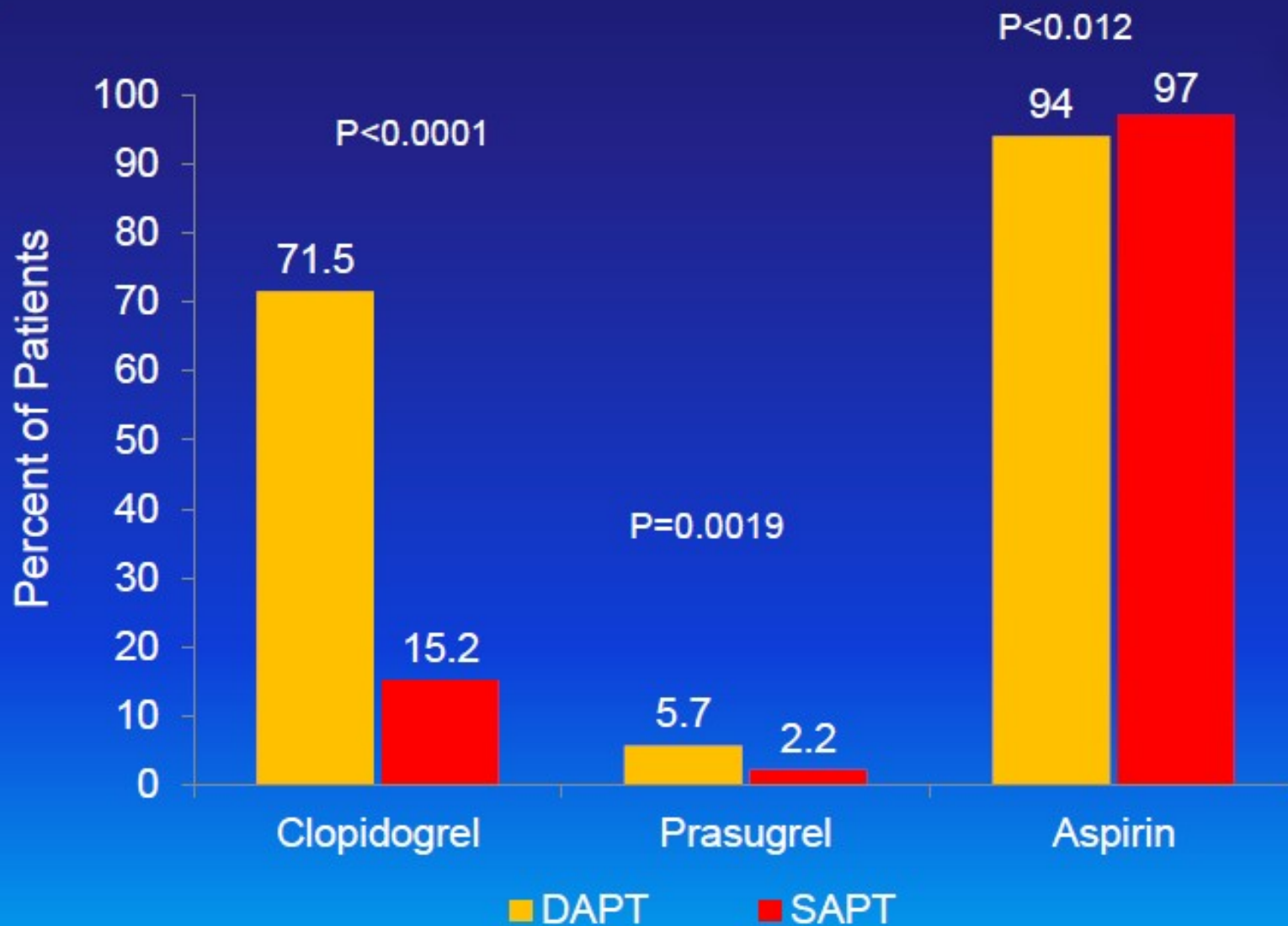
ARCTIC-INTERRUPTION design



1° EP: Death, MI, stroke, stent thrombosis, urg. revasc.



Treatment at last F.U. visit

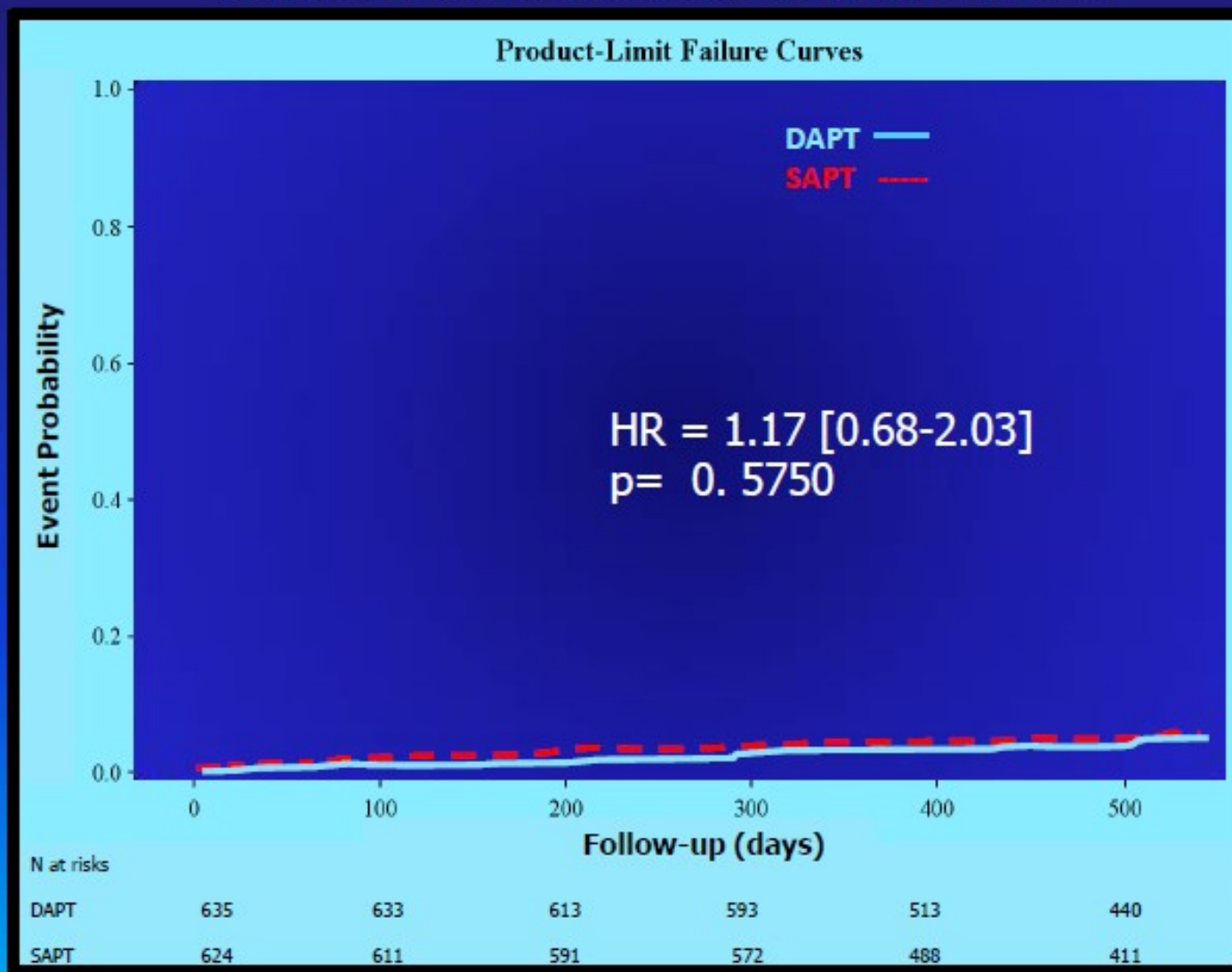




Primary Endpoint up to 18 months



Death, MI, stroke, stent thrombosis, urgent revascularization



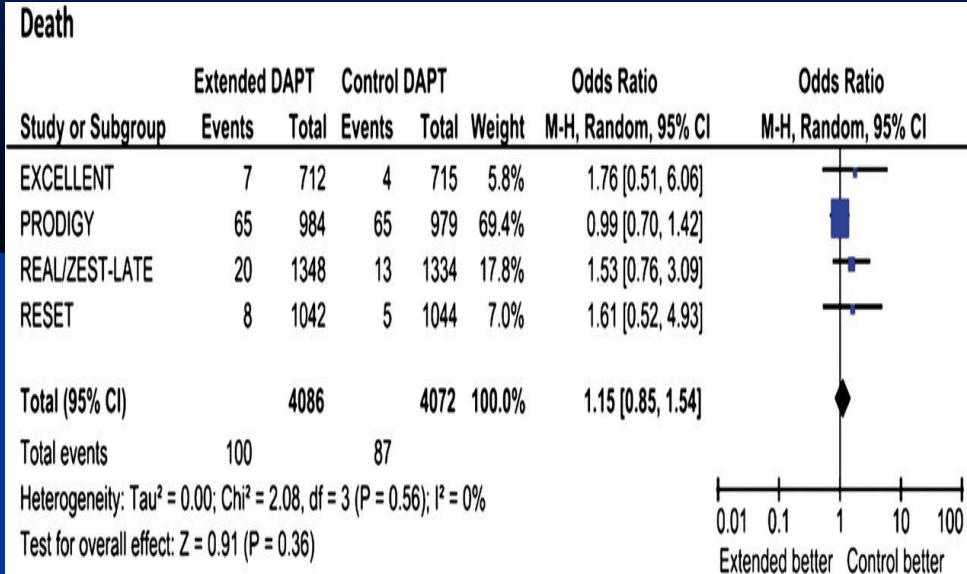
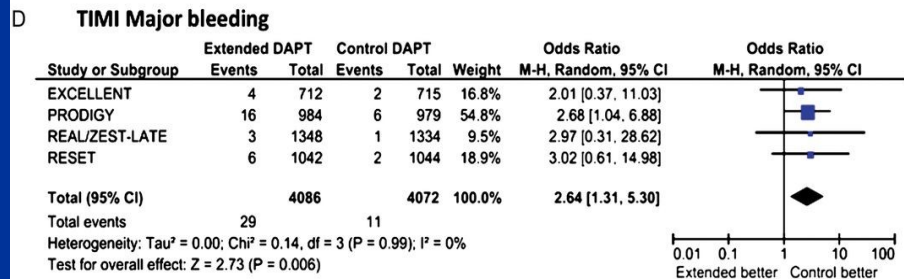
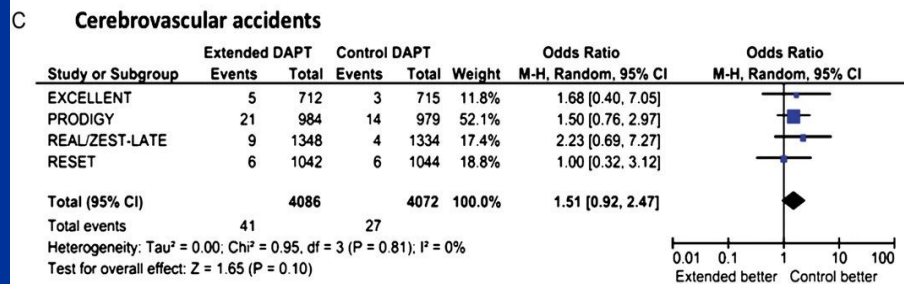
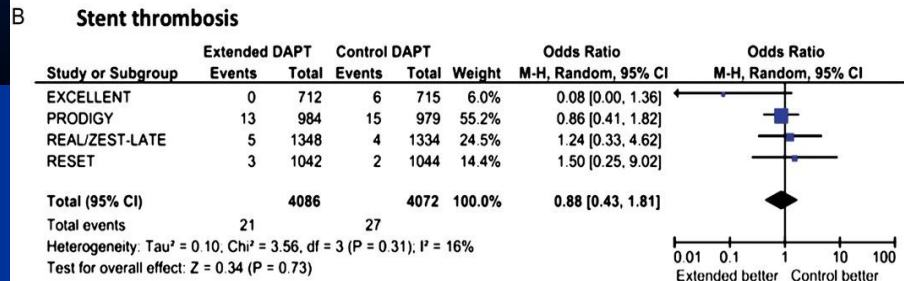
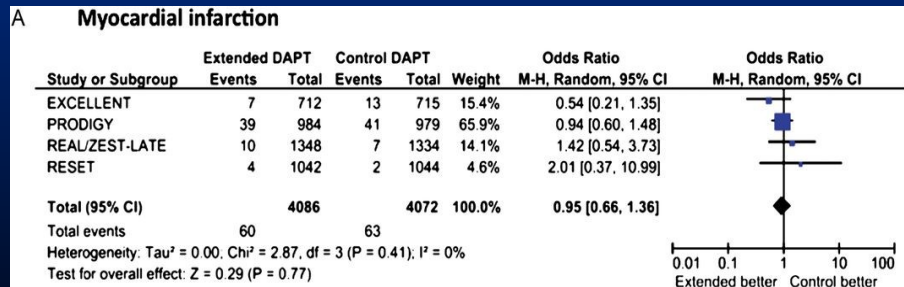


Key Safety Outcome

Whole population

	DAPT	SAPT	HR [95%CI]	P
Major bleeding - %	1.1	0.2	0.15 [0.02; 1.20]	0.073
Minor bleeding - %	0.8	0.3	0.41 [0.08 ;2.13]	0.29
Major or minor bleeding - %	1.9	0.5	0.26 [0.07 ;0.91]	0.035
BARC III and V	1.1	0.2	0.15 [0.02 ;1.20]	0.073

Продължително лечение с ДАТТ след коронарен стент Мета-анализ



**“Колкото и хубава да е
стратегията, човек
понякога трябва да
поглежда резултатите”**

У. Чърчил