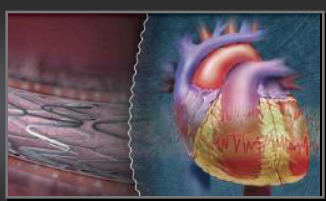


Оптимална пери и постпроцедурна антикоагулация

Кирил Карамфилов
УМБАЛ „Александровска“

organic@abv.bg

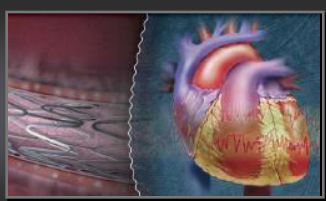


ИБС/ОКС значимост

- ▶ Ишемичната болест на сърцето представлява най - честата причина за смърт и инвалидност, както при мъжете така и при жените. Над 7 милиона души годишно загиват от ИБС, което представлява около 12.8 % от всички видове причини за смърт (1).
- ▶ Всеки шести мъж и всяка седма жена в Европа загиват от остър миокарден инфаркт (ОМИ) (2)

1. WHO Fact sheet N8310, updated June 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>

2. Steg, Ph Gabriel, et al. "ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)." *European heart journal* 33.20 (2012): 2569-2619.

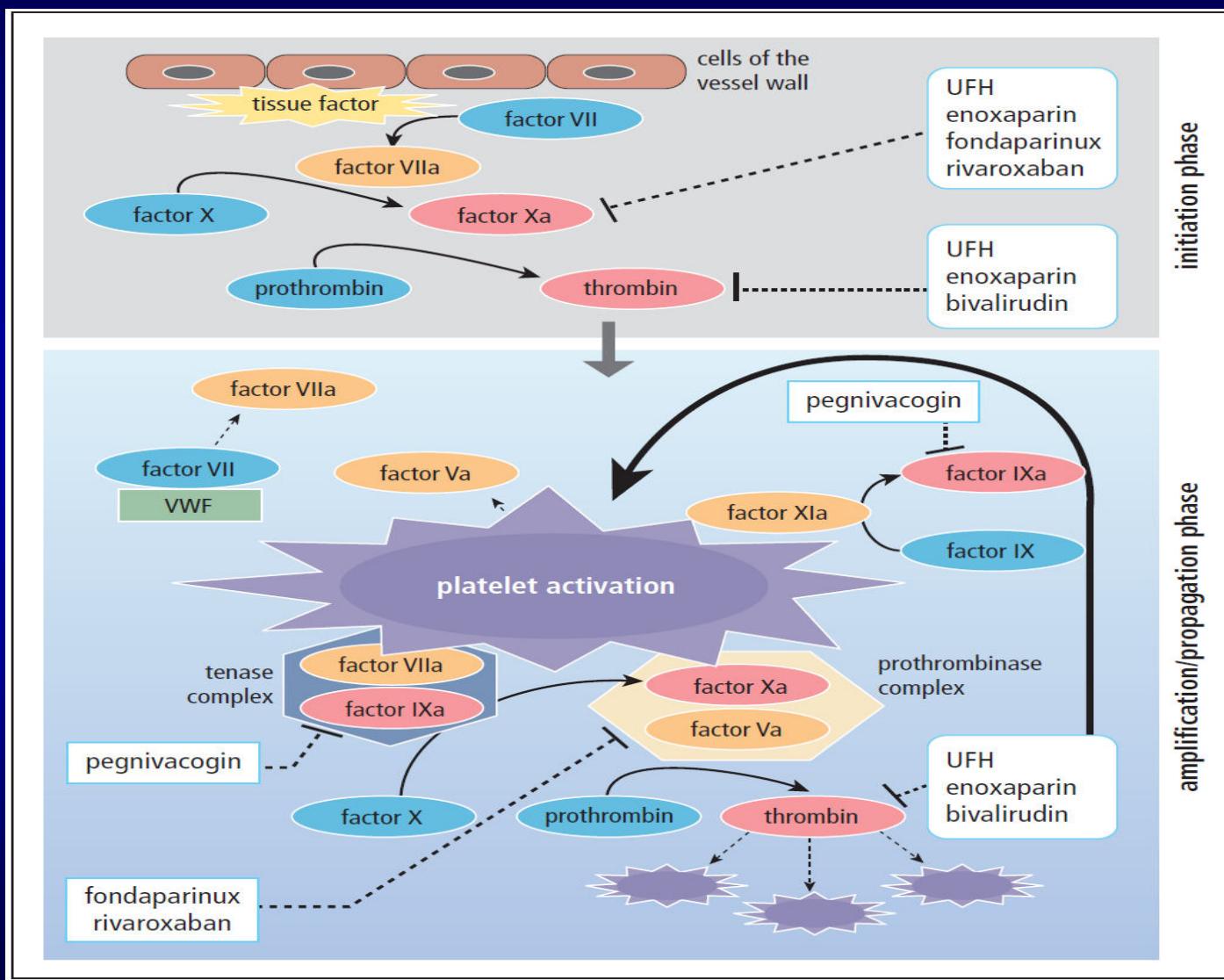
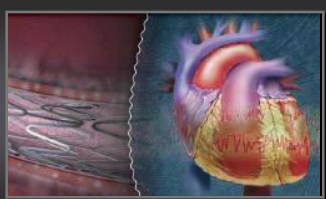


Предизвикателства на лечението

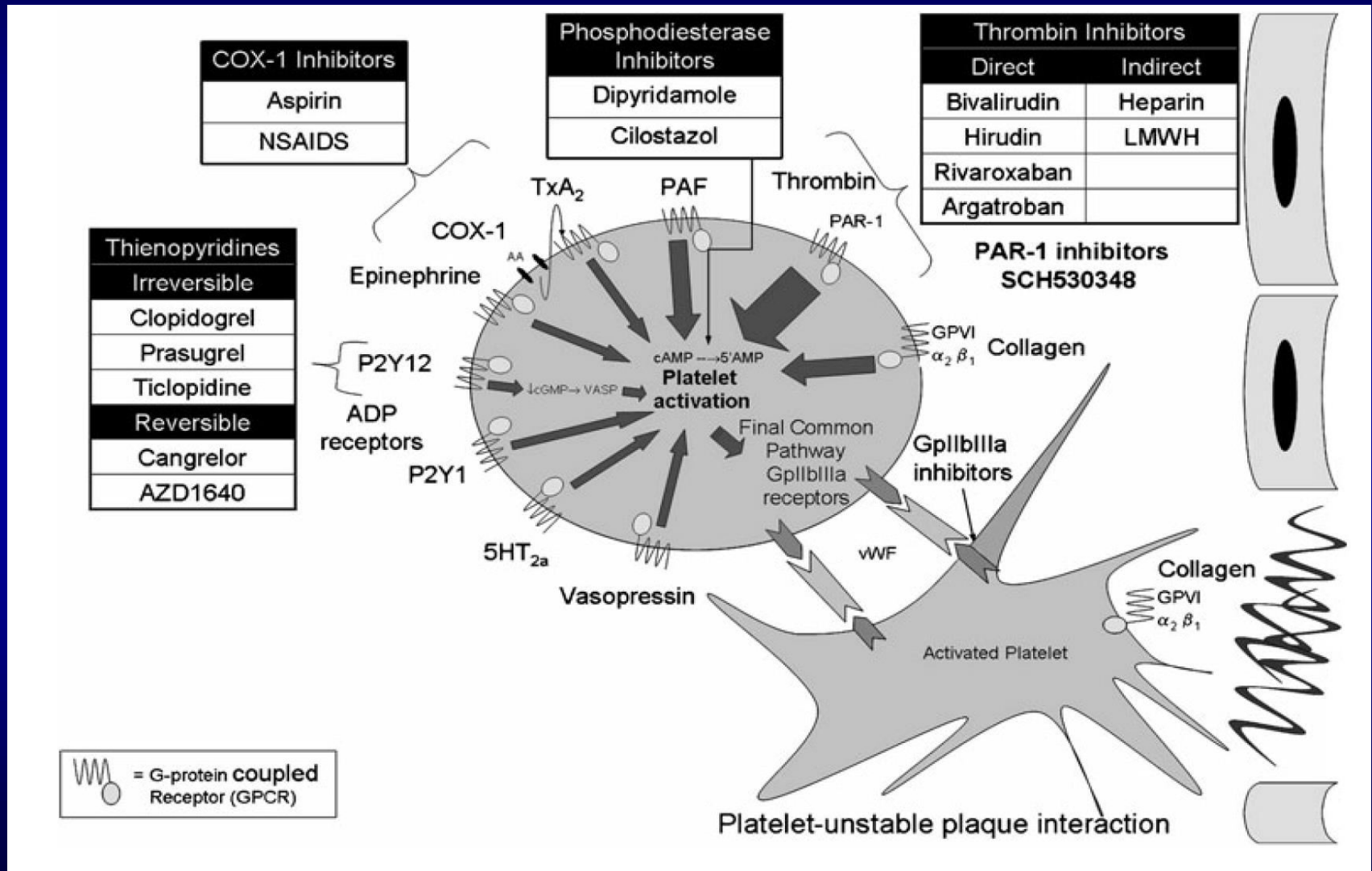
- ▶ Независимо от съвременното поведение всяка година, повече от половината пациенти след ОКС ще преживеят повторен исхемичен инцидент или кървене ¹.
- ▶ 1 от 6 пациента умира в рамките на първата година след ОКС ².

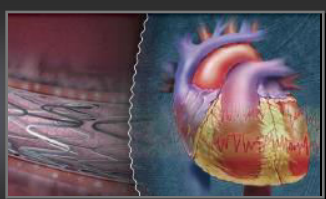
1. Roger, Véronique L., et al. "Heart disease and stroke statistics—2011 update a report from the American Heart Association." *Circulation* 123.4 (2011): e18-e209.
2. Резултатите се основават на данните от Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)

Патофизиология на ОКС – коагулационна каскада

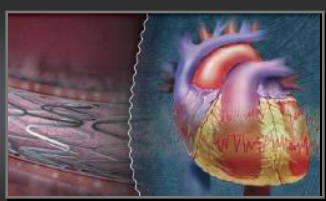


Патофизиология на ОКС - тромбоцити



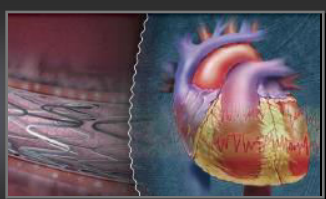


- ▶ Антитромботичното лечение е ключова част от лечението на ОКС и е насочено към два таргета
 - Тромбоцити (клетъчната компонента на коагулационната система)
 - Коагулационни фактори (течната компонента на коагулационната система)



Индивидуализирано поведение

- ▶ Рискът от кървене при тези пациенти трябва да се оценява индивидуално за всеки отделен случай, за да се постигне оптимален баланс между редуциранията на исхемичните усложнения и риска от кървене.
- ▶ Оценката на риска с помощта на скали (HASBLED) става лесно и бързо, информативността е съществена.
- ▶ Големи проучвания и регистри недвусмислено показват, че кървенето ясно корелира с неблагоприятните инциденти и смъртността и има потенциала да бъде така вредно, както и исхемичните инциденти.



Антитромбозно лечение

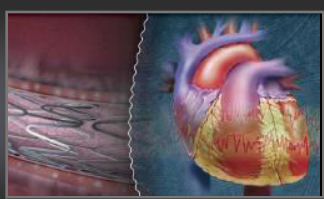
- ▶ Антиагрегантно лечение
- ▶ Антикоагулантно лечение

БАЛАНСИРАНЕ НА РИСКА

Исхемия



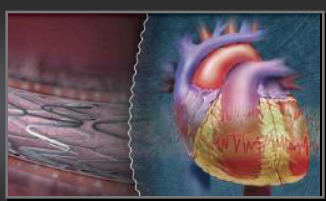
Кървене



Антиагреганти ESC 2014

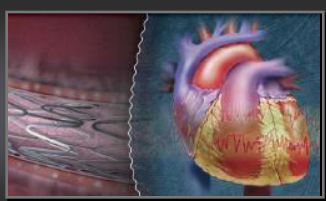
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Antiplatelet therapy			
ASA is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (or 80–150 mg i.v.), and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A	774,776,794
A P2Y ₁₂ inhibitor is recommended in addition to ASA, and maintained over 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. Options are:	I	A	337,341,825
• Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) in patients in whom coronary anatomy is known and who are proceeding to PCI if no contraindication	I	B	337
• Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) for patients at moderate-to-high risk of ischaemic events, regardless of initial treatment strategy including those pre-treated with clopidogrel if no contraindication	I	B	341
• Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose), only when prasugrel or ticagrelor are not available or are contraindicated	I	B	812,825
GP IIb/IIIa antagonists should be considered for bail-out situation or thrombotic complications.	IIa	C	
Pre-treatment with prasugrel in patients in whom coronary anatomy is not known, is not recommended.	III	B	826
Pre-treatment with GP IIb/IIIa antagonists in patients in whom coronary anatomy is not known, is not recommended.	III	A	357,815

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Antiplatelet therapy			
ASA is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (or 80–150 mg i.v.) and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A	776,794
A P2Y ₁₂ inhibitor is recommended in addition to ASA and maintained over 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. Options are:	I	A	–
• Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) if no contraindication	I	B	828
• Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) if no contraindication	I	B	823
• Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose), only when prasugrel or ticagrelor are not available or are contraindicated.	I	B	812
It is recommended to give P2Y ₁₂ inhibitors at the time of first medical contact.	I	B	777,846–848
GP IIb/IIIa inhibitors should be considered for bail-out or evidence of no-reflow or a thrombotic complication.	IIa	C	–
Upstream use of a GP IIb/IIIa inhibitor (vs. in-lab use) may be considered in high-risk patients undergoing transfer for primary PCI.	IIb	B	271,834, 835,849



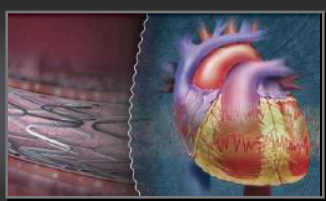
Идеален антикоагулант

- ▶ Перорален прием, фиксирана дневна дозировка
- ▶ Висока ефективност
- ▶ Предвидим отговор и фармакокинетика
- ▶ Ниска честота на кървене
- ▶ Без необходимост от рутинно мониториране
- ▶ Широк терапевтичен прозорец
- ▶ Без необходимост от регулиране на дозата
- ▶ Несъществени взаимодействия с храни и медикаменти
- ▶ Инхибиране на циркулиращите и свързаните в съсирека коагулационни фактори



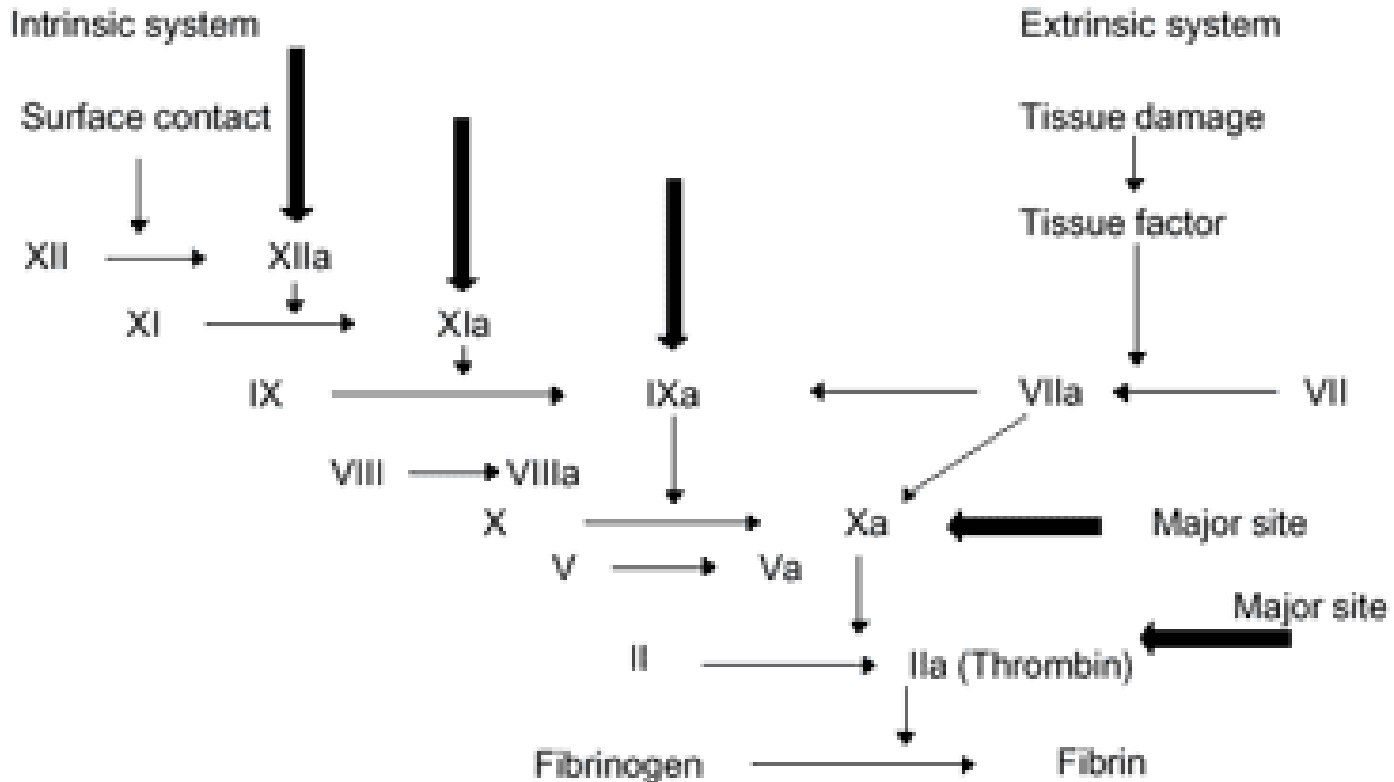
Антикоагулантно лечение

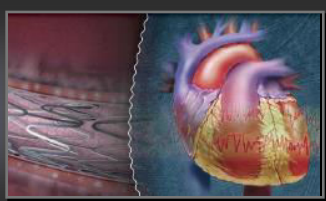
- ▶ Рутинното приложение на антикоагуланти датира няколко десетилетия преди въвеждането на термина ОКС
- ▶ Съществува консенсус в световен мащаб че антикоагулантното лечение намалява неблагоприятните инциденти при пациенти с ОКС, но идеалния антикоагулант все още не е намерен.
- ▶ Понастоящем са одобрени следните парентерални антикоагулатни за лечение на пациенти с ОКС
 - UFH
 - LMWH Enoxaparin
 - Fondaparinux
 - Bivalirudin



UnFractionated heparin

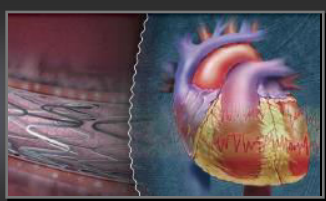
Figure 1. Sites of action of unfractionated heparin.





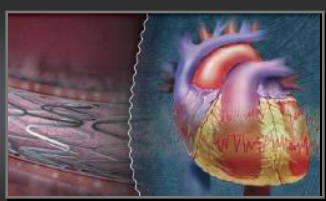
UnFractionated Heparin

- ▶ Индиректен начин на действие на потенциране на активността на антитромбин и антифактор Ха – са в основата на интер и интраиндивидуална вариабилност в антикоагулантния отговор към венозно приложение.
- ▶ Един от най често използваните антикоагуланти
 - Кратък плазмен полуживот
 - Обратимост на ефекта с протамин
 - Лесен контрол на дозировката (aPTT)
- ▶ Дозировка - 70 U/kg
- ▶ АСТ – 200-250 s.



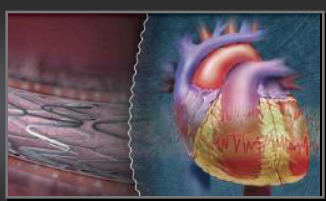
LMWH Enoxaparin

- ▶ Синтезиран от хепарин, получен от свински черва.
- ▶ Има по-предвидим антикоагулант отговор без необходимост от често наблюдение с оглед корекция на дозата.
- ▶ С дълъг плазмен полуживот.
- ▶ Изследван и използван при широк спектър от пациенти с ОКС
- ▶ При STEMI i.v. 0.5 mg/kg болус
- ▶ При NSTEMI подкожно 1mg/kg



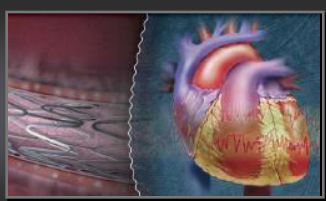
Fondaparinux

- ▶ Индиректен парентерален фактор Ха инхибитор – антикоагулантния му ефект се дължи на активация на антитромбин.
- ▶ При ОКС с консервативно лечение (без ПКИ) по добър ефект в сравнение с UFH, енохепарин (OASIS 5&6)
- ▶ При ОКС с ПКИ трябва да се комбинира с UFH поради съмненията за недостатъчна антикоагулантна активност (превенция на катетър свързаната тромбоза)

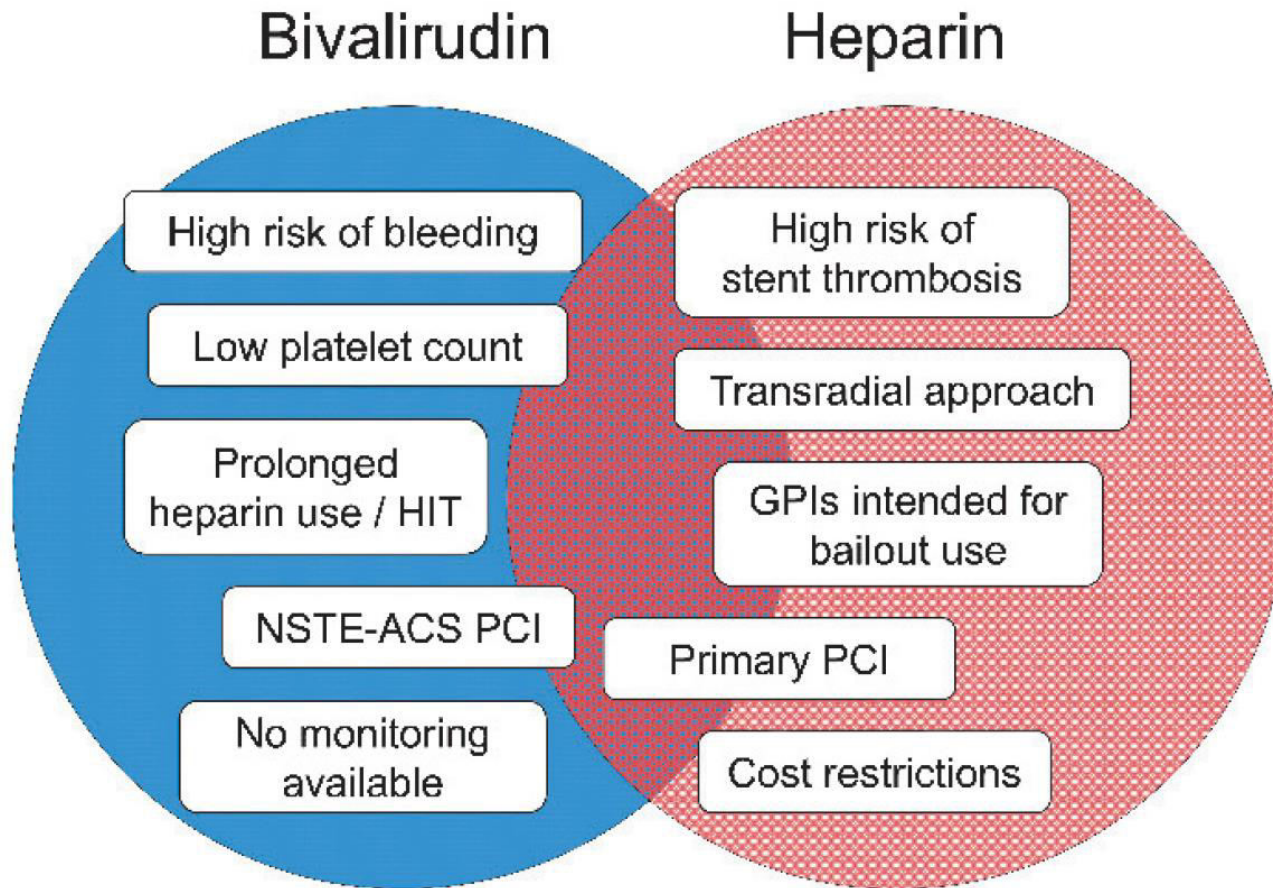


Bivalirudin

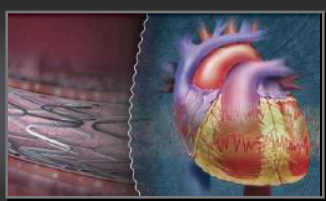
- ▶ Синтетичен пептид с най краткия плазмен полуживот (25 м) измежду одобрените антикоагуланти.
- ▶ Сравнима ефективност по отношение на редуцията на неблагоприятните СС инциденти спрямо UFH + GPIIb/IIIa, при пациенти с ОКС третирани интервенционално, но с по малко кървене (ACUITY)
- ▶ При STEMI с ПКИ по добър от UFH + GPIIb/IIIa (HORIZONS-AMI)
- ▶ Дозировка 0.75 mg/kg болус и 1.75 mg/kg инфузия до 4 часа след ПКИ.



Bivalirudin



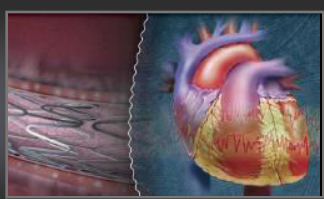
Диаграма на Venn сравняваща препъръчителните подгрупи за лечение с bivalirudin и heparin.



Процедурна антикоагулация NSTEMI

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Antiplatelet therapy			
ASA is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (or 80–150 mg i.v.), and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A	774,776,794
A P2Y ₁₂ inhibitor is recommended in addition to ASA, and maintained over 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. Options are:	I	A	337,341,825
• Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) in patients in whom coronary anatomy is known and who are proceeding to PCI if no contraindication	I	B	337
• Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) for patients at moderate-to-high risk of ischaemic events, regardless of initial treatment strategy including those pre-treated with clopidogrel if no contraindication	I	B	341
• Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose), only when prasugrel or ticagrelor are not available or are contraindicated	I	B	812,825
GP IIb/IIIa antagonists should be considered for bail-out situation or thrombotic complications.	IIa	C	
Pre-treatment with prasugrel in patients in whom coronary anatomy is not known, is not recommended.	III	B	826
Pre-treatment with GP IIb/IIIa antagonists in patients in whom coronary anatomy is not known, is not recommended.	III	A	357,815
Anticoagulant therapy			
Anticoagulation is recommended for all patients in addition to antiplatelet therapy during PCI.	I	A	18
The anticoagulation is selected according to both ischaemic and bleeding risks, and according to the efficacy–safety profile of the chosen agent.	I	C	
Bivalirudin (0.75 mg/kg bolus, followed by 1.75 mg/kg/hour for up to 4 hours after the procedure) is recommended as alternative to UFH plus GP IIb/IIIa receptor inhibitor during PCI.	I	A	815–817
UFH is recommended as anticoagulant for PCI if patients cannot receive bivalirudin.	I	C	
In patients on fondaparinux (2.5 mg daily s.c.), a single bolus UFH (85 IU/kg, or 60 IU/kg in the case of concomitant use of GP IIb/IIIa receptor inhibitors) is indicated during PCI.	I	B	82
Enoxaparin should be considered as anticoagulant for PCI in patients pre-treated with subcutaneous enoxaparin.	IIa	B	78
Discontinuation of anticoagulation should be considered after an invasive procedure unless otherwise indicated.	IIa	C	
Crossover of UFH and LMWH is not recommended.	III	B	82

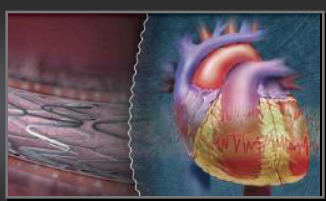
Windecker, Stephan, et al. "2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)." European heart journal (2014): ehu278.



Процедурна антикоагулация STEMI

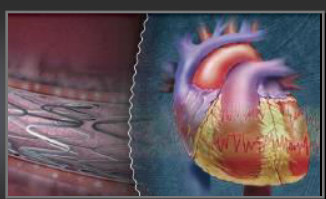
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Antiplatelet therapy			
ASA is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (or 80–150 mg i.v.) and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A	776,794
A P2Y ₁₂ inhibitor is recommended in addition to ASA and maintained over 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. Options are:	I	A	–
• Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) if no contraindication	I	B	828
• Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) if no contraindication	I	B	823
• Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose), only when prasugrel or ticagrelor are not available or are contraindicated.	I	B	812
It is recommended to give P2Y ₁₂ inhibitors at the time of first medical contact.	I	B	777,846–848
GP IIb/IIIa inhibitors should be considered for bail-out or evidence of no-reflow or a thrombotic complication.	IIa	C	–
Upstream use of a GP IIb/IIIa inhibitor (vs. in-lab use) may be considered in high-risk patients undergoing transfer for primary PCI.	IIb	B	271,834, 835,849
Anticoagulants			
Anticoagulation is recommended for all patients in addition to antiplatelet therapy during PCI.	I	A	–
The anticoagulation is selected according to both ischaemic and bleeding risks, and according to the efficacy–safety profile of the chosen agent.	I	C	
Unfractionated heparin: 70–100 U/kg i.v. bolus when no GP IIb/IIIa inhibitor is planned; 50–70 U/kg i.v. bolus with GP IIb/IIIa inhibitor.	I	C	
Bivalirudin 0.75 mg/kg i.v. bolus followed by i.v. infusion of 1.75 mg/kg/h for up to 4 hours after the procedure.	IIa	A	243,840,841
Enoxaparin i.v. 0.5 mg/kg with or without GP IIb/IIIa inhibitor.	IIa	B	788, 842–844,850

Windecker, Stephan, et al. "2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)." European heart journal (2014): ehu278.



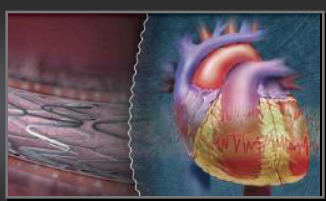
Антикоагулация след ОКС

- ▶ APPRAISE -2 Apixaban дозозависимо намаляване на исхемичните инциденти и повишаване на кървенето, прекратен предсрочно поради увеличение на голямо кървене без съответстващо сигнификантно намаление на исхемични инциденти.
- ▶ ATLAS ACS-TIMI 46 Rivaroxaban – сигнификантно дозозависимо намаляване на исхемичните инциденти и повишаване на кървенето, ATLAS ACS2 -TIMI 51 (2.5, 5 mg + стент тромбозата)



Пациенти с индикации за антикоагулация

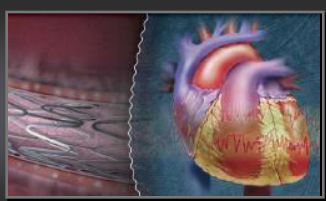
- ▶ Един значителен процент от пациентите (6–8%) подлежащи на ПКИ имат индикация за дълготрайна орална антикоагулация с vit K антагонист (VKA) или NOAC, по различни причини ПМ с умерен или висок емболичен риск, механични протези или венозен тромбемболизъм.
- ▶ Прекъсването на оралната антикоагулантна терапия може да доведе до повишен риск от тромбоемболични епизоди.



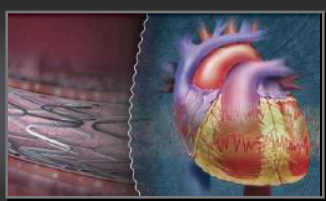
Пациенти с индикации за антикоагулация

Перипроцедурна антикоагулация

- ▶ Препоръчително използване на Bivalirudine – когато пациента е изходно на Dabigatran.
- ▶ Препоръчително използване на Enoxaparin – Rivaroxaban, Apixaban
- ▶ GPIIb/IIIa – да се избягва (bail out)



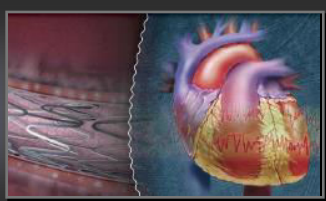
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
In patients with a firm indication for oral anticoagulation (e.g. atrial fibrillation with CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 , venous thromboembolism, LV thrombus, or mechanical valve prosthesis), oral anticoagulation is recommended in addition to antiplatelet therapy.	I	C	
New-generation DES are preferred over BMS among patients requiring oral anticoagulation if bleeding risk is low (HAS-BLED ≤ 2).	IIa	C	
In patients with SCAD and atrial fibrillation with CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 at low bleeding risk (HAS-BLED ≤ 2), initial triple therapy of (N)OAC and ASA (75–100 mg/day) and clopidogrel 75 mg/day should be considered for a duration of at least 1 month after BMS or new-generation DES followed by dual therapy with (N)OAC and aspirin 75–100 mg/day or clopidogrel (75 mg/day) continued up to 12 months.	IIa	C	
DAPT should be considered as alternative to initial triple therapy for patients with SCAD and atrial fibrillation with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≤ 1 .	IIa	C	
In patients with ACS and atrial fibrillation at low bleeding risk (HAS-BLED ≤ 2), initial triple therapy of (N)OAC and ASA (75–100 mg/day) and clopidogrel 75 mg/day should be considered for a duration of 6 months irrespective of stent type followed by (N)OAC and aspirin 75–100 mg/day or clopidogrel (75 mg/day) continued up to 12 months.	IIa	C	
In patients requiring oral anticoagulation at high bleeding risk (HAS BLED ≥ 3), triple therapy of (N)OAC and ASA (75–100 mg/day) and clopidogrel 75 mg/day should be considered for a duration of 1 month followed by (N)OAC and aspirin 75–100 mg/day or clopidogrel (75 mg/day) irrespective of clinical setting (SCAD or ACS) and stent type (BMS or new-generation DES).	IIa	C	
Dual therapy of (N)OAC and clopidogrel 75 mg/day may be considered as an alternative to initial triple therapy in selected patients.	IIb	B	865,870
The use of ticagrelor and prasugrel as part of initial triple therapy is not recommended.	III	C	
Anticoagulation therapy after PCI in ACS patient			
In selected patients who receive ASA and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered in the setting of PCI for ACS if the patient is at low bleeding risk.	IIb	B	865
Anticoagulation during PCI in patients on oral anticoagulation			
It is recommended to use additional parenteral anticoagulation, regardless of the timing of the last dose of (N)OAC.	I	C	
Periprocedural parenteral anticoagulants (bivalirudin, enoxaparin or UFH) should be discontinued immediately after primary PCI.	IIa	C	



Пациенти с индикации за антикоагулация

Постпроцедурна антикоагулация

- ▶ Тройна комбинация трябва да се ограничи до най краткия възможен срок
- ▶ Клопидогрел, а не празугрел и тикагрелор
- ▶ Стомашна протекция
- ▶ INR – 2.0-2.5, ниски дози от НОАК



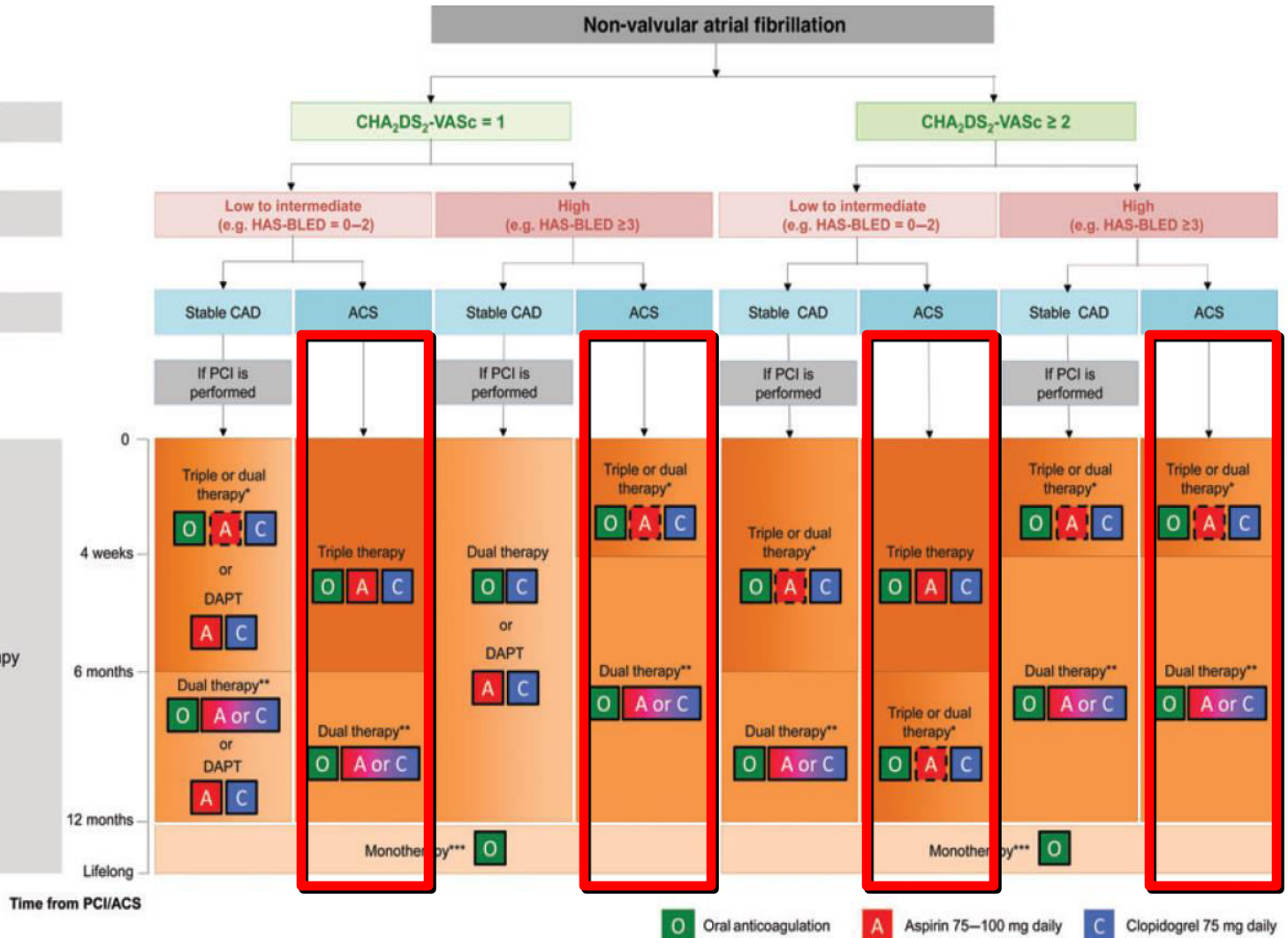
Клинични сценарии

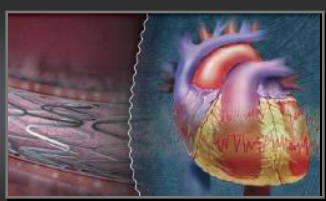
STEP 1 — Stroke risk

STEP 2 — Bleeding risk

STEP 3 — Clinical setting

STEP 4 — Antithrombotic therapy





Заклучение

- ▶ Оптималното антикоагулантно лечение при пациентите с ОКС е индивидуално.
- ▶ Индивидуалната оценка се постига с помоща на риск скорове
- ▶ Тройната антитромбозна терапия е задължителна при ОКС, но трябва да е възможно най-кратка!
- ▶ Включването на “новите” орални антикоагуланти е обещаваща стъпка в оптимизирането на медикаментозната терапия осигуряваща оптимален баланс между редукцията на исхемичните инциденти и кървенето.