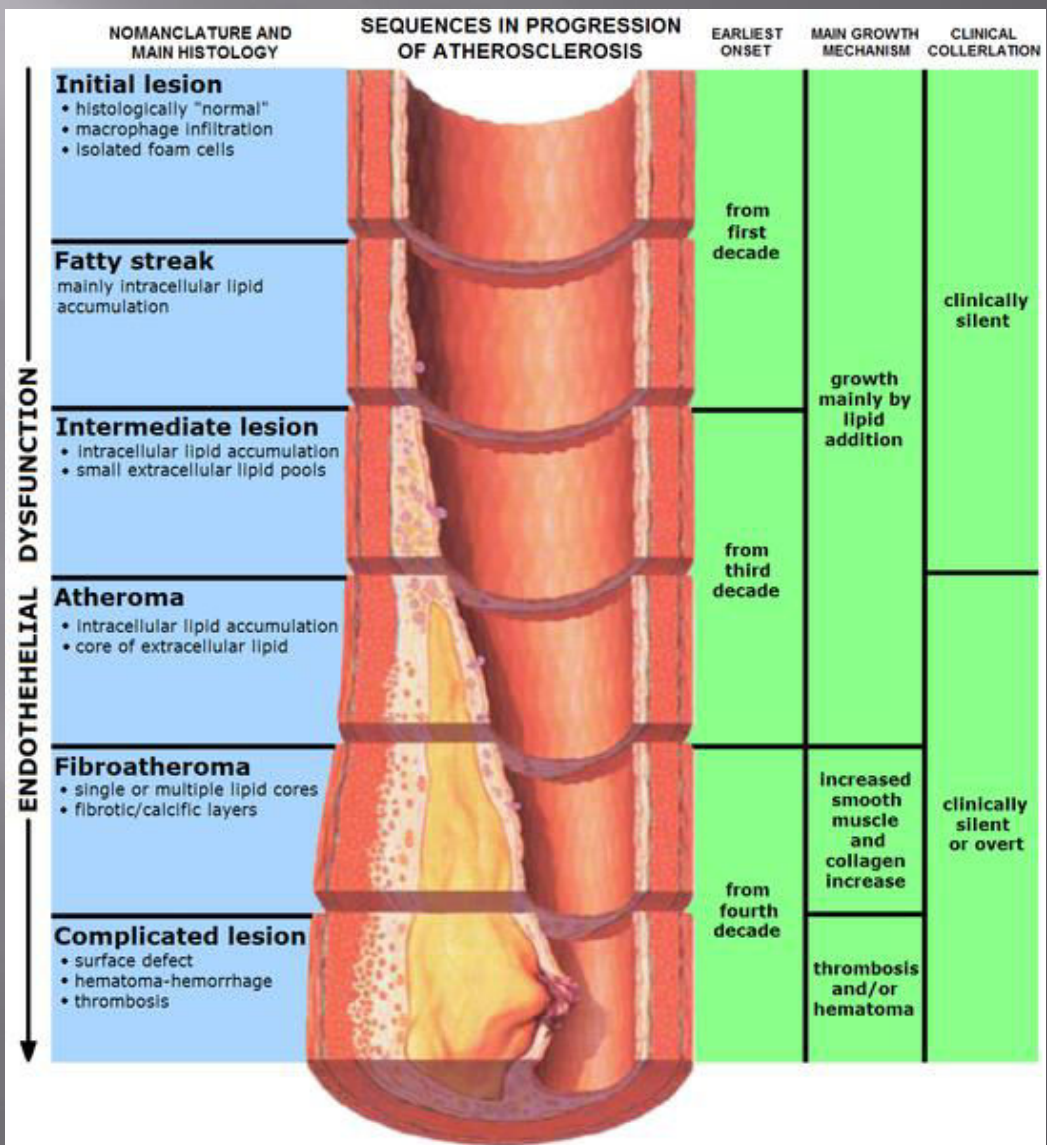


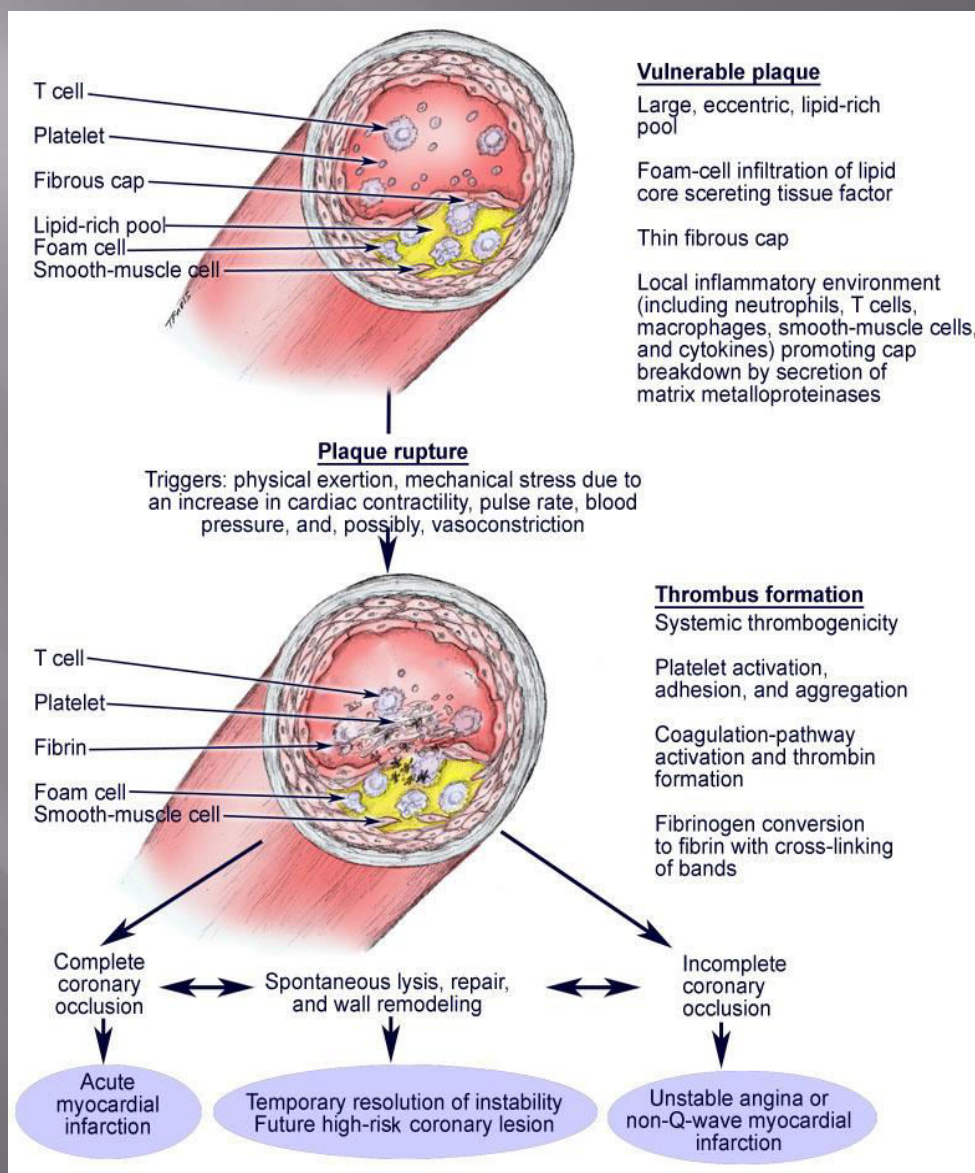
ОКС – ПРЕПОРЪЧВАНО АНТИАГРЕГАНТНО ЛЕЧЕНИЕ ПРЕЗ ПЪРВАТА ГОДИНА

Доц. Пл. Гацов, д.м.н.

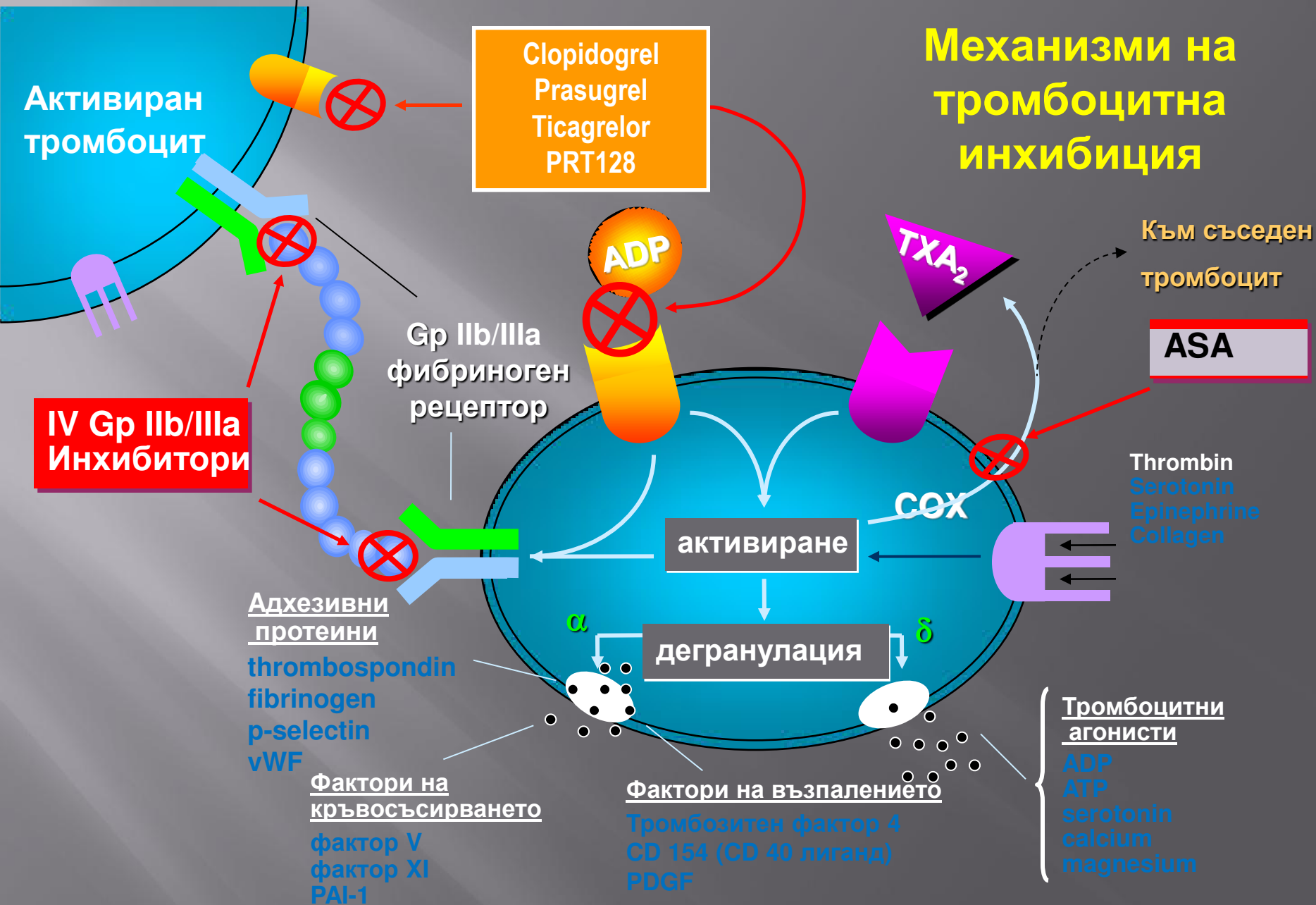
Прогресивно атеросклеротично стеснение на КА



Патогенеза на ОКС

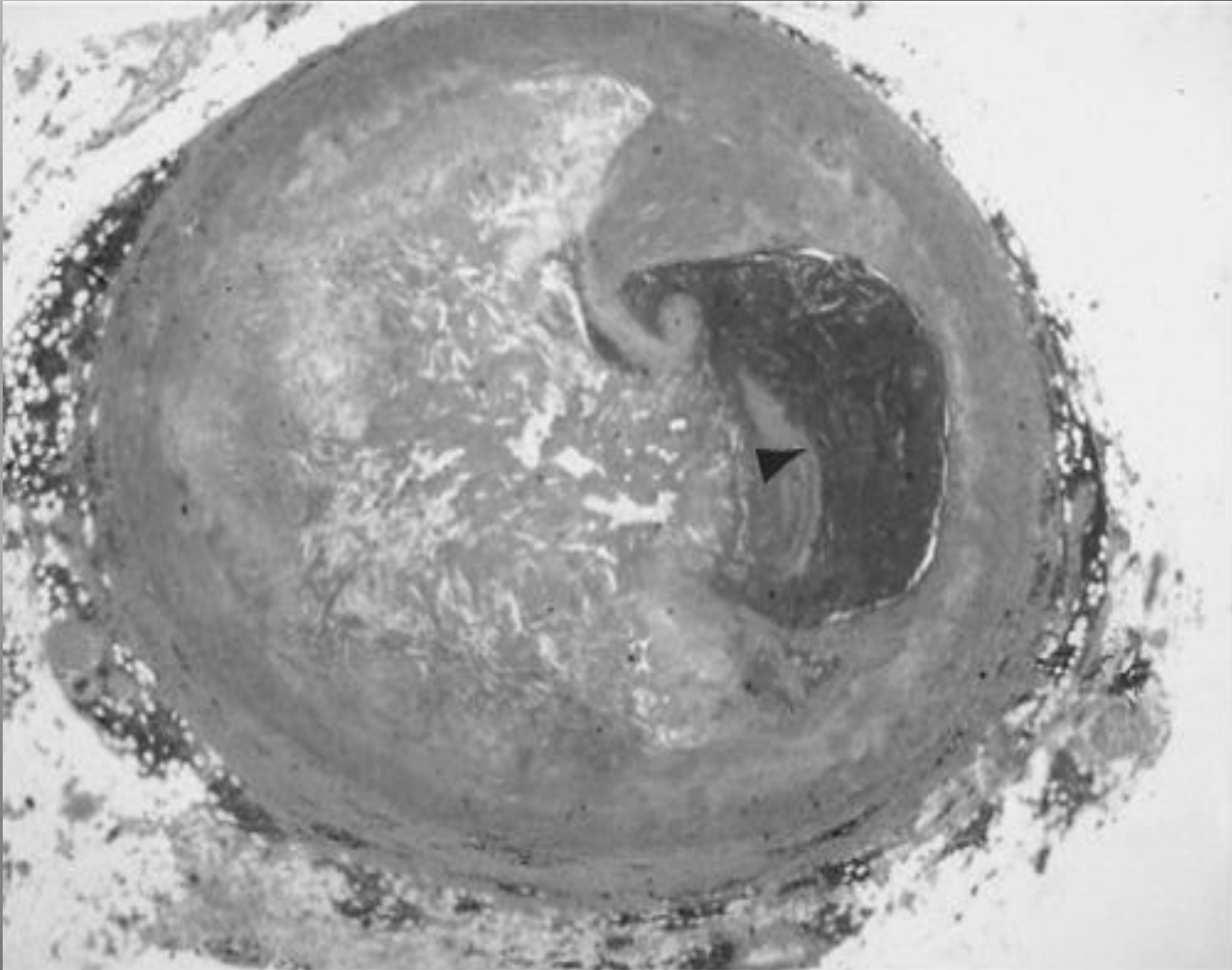


Механизми на тромбоцитна инхибиция



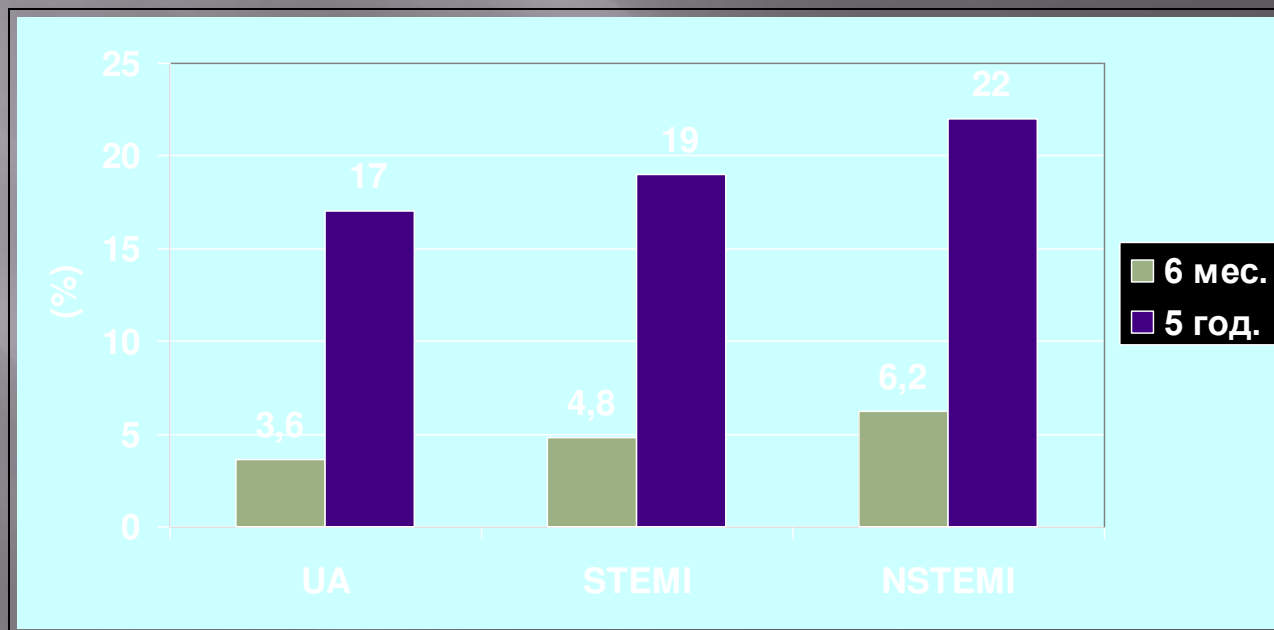
TXA, thromboxane; PDGF, platelet-derived growth factor.

Руптура на атеросклеротична плака с коронарна тромбоза



ОКС: висока заболеваемост и смъртност

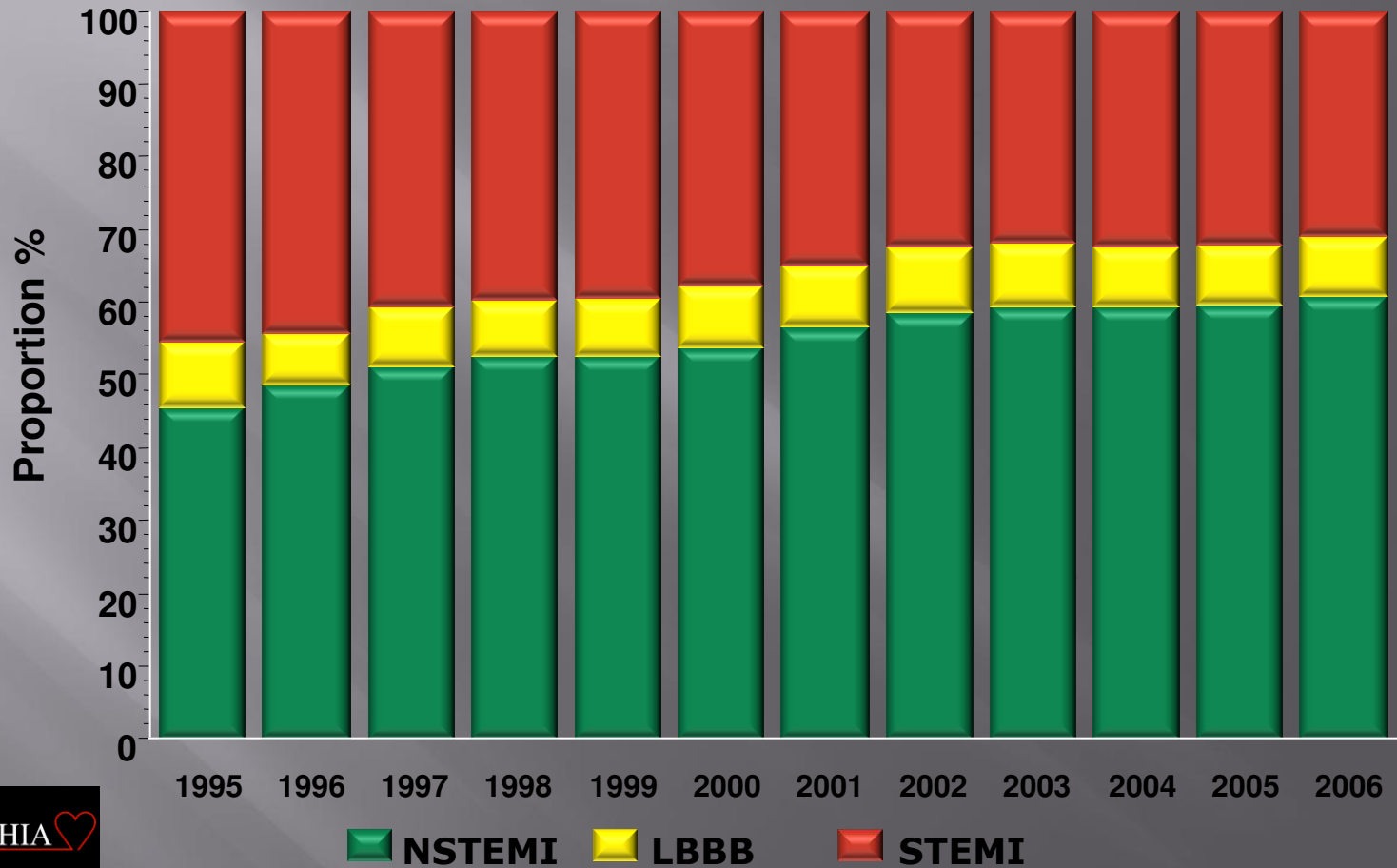
- По света
 - >4 милиона нови пациента с ОКС всяка година¹
- ЕУ- най-честата причина за смърт, средно > 741,000 души годишно²
 - на всеки 43 секунди нов смъртен случай, резултат от ОКС



¹American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 update. Available at: http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1200082005246HS_Stats%202008.final.pdf. Accessed 24 July 2009

²British Heart Foundation Health Promotion Research Group. European Cardiovascular Disease Statistics 2008. Available at: <http://www.heartstats.org/datapage.asp?id=7683> Accessed 24 July 2009.

Тенденция NSTEMI vs STEMI



Guidelines on myocardial revascularization

ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

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)

Лечение на ОКС (ESC Guidelines)

- ▣ Анти-ишемични агенти
- ▣ Антикоагуланти
 - Нефракциониран или нискомолекулен хепарин
 - Fondaparinux
 - Bivalirudin
- ▣ Антитромбоцитни агенти
 - Ацетилсалицилова киселина
 - P2Y12 рецепторен блокер
 - GP IIb/IIIa антагонисти
- ▣ Реперфузия
 - Първична PCI
 - Фибринолитици
 - Коронарна байпас хирургия

Антиагрегантно лечение по време и след PCI (ESC)

- Аспирин – р.о. – 150-300 мг. или i.v. – 80-150 мг. и след това 100 (40-50?) мг. дн.
- P2Y12 рецепторни инхибитори:
 - Тикагрелор – I-V
 - Празугрел - I-V
 - Клопидогрел (когато предишните 2 са неналични или противопоказани!) – I-C
- ПбШа антагонисти – трябва да се използват като спасяващо (bailout) лечение при: големи тромби, тромботична оклузия, slow или no-reflow! IIa-C
- ПбШа ант. биха могли да се използват при PCI, като добавъчно лечение, или при високо рискови болни, транспортирани за PCI в друга болница – Пб - В

Антиагрегантно лечение по време и след PCI (ACCF/АНА)

- Аспирин (160 -325 мг.нас.д. и 81 мг.подд.д.) – I-B
- Подд. терапия с Аспирин – непрекъснато I - A
- P2Y12 рецепторни инхибитори I-B:
 - Клопидогрел (600 мг насищаща и 75 мг. подд. доза)
 - Празугрел (60 мг. нас. и 10 мг. подд. доза)
 - Тикагрелор (180 мг. нас. и 2x90 подд. д.)
- ПъIIIа антагонисти може да се приложат при подбрани болни със STEMI на НФХ –IIa (A,B)
- Може де се приложи i.c. Абциксимаб по време на първична PCI – IIb - B

Актуализирани ESC ръководства за лечение на пациенти с NSTEMI от 08. 2011

Aspirin should be given to all patients without contraindications at an initial loading dose of 150–300 mg, and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A
A P2Y12 inhibitor should be added to aspirin as soon as possible and maintained over 12 months, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.	I	A
Prolonged or permanent withdrawal of P2Y12 inhibitors within 12 months after the index event is discouraged unless clinically indicated.	I	C
Ticagrelor (180-mg loading dose, 90 mg twice daily) is recommended for all patients at moderate-to-high risk of ischaemic events (e.g. elevated troponins), regardless of initial treatment strategy and including those pre-treated with clopidogrel (which should be discontinued when ticagrelor is commenced).	I	B
Prasugrel (60-mg loading dose, 10-mg daily dose) is recommended for P2Y12-inhibitor-naïve patients (especially diabetics) in whom coronary anatomy is known and who are proceeding to PCI unless there is a high risk of lifethreatening bleeding or other contraindications.	I	B
Clopidogrel (300-mg loading dose, 75-mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel.	I	A
A 600-mg loading dose of clopidogrel (or a supplementary 300-mg dose at PCI following an initial 300-mg loading dose) is recommended for patients scheduled for an invasive strategy when ticagrelor or prasugrel is not an option.	I	B

Актуализирани ESC ръководства за лечение на пациенти с STEMI от 08. 2012

Antiplatelet therapy		
Aspirin oral or i.v. (if unable to swallow) is recommended	I	B
An ADP-receptor blocker is recommended in addition to aspirin. Options are:	I	A
• Prasugrel in clopidogrel-naive patients, if no history of prior stroke/TIA, age <75 years.	I	B
• Ticagrelor.	I	B
• Clopidogrel, preferably when prasugrel or ticagrelor are either not available or contraindicated.	I	C
GP IIb/IIIa inhibitors should be considered for bailout therapy if there is angiographic evidence of massive thrombus, slow or no-reflow or a thrombotic complication.	IIa	C
Routine use of a GP IIb/IIIa inhibitor as an adjunct to primary PCI performed with unfractionated heparin may be considered in patients without contraindications.	IIb	B
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
Options for GP IIb/IIIa inhibitors are (with LoE for each agent):		
• Abciximab		A
• Eptifibatide (with double bolus)		B
• Tirofiban (with a high bolus dose)		B

Антиагрегантно и антикоагулантно лечение след фибринолиза (АССФ/АНА)

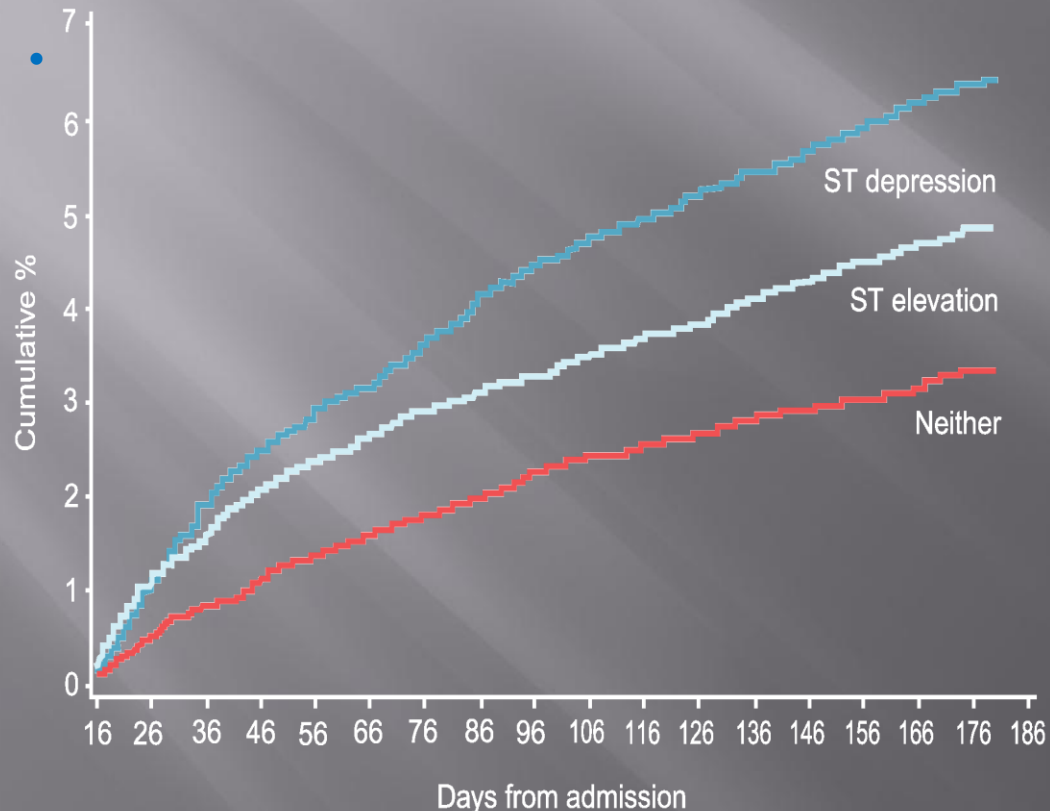
- ▣ Аспирин (160 -325 мг. насищаща и 81 мг. подд. доза) + Клопидогрел (300 мг насищаща и 75 мг. подд. доза)
- ▣ НФ хепарин или НМ хепарин от 2 до 8 дни след фибринолиза или до РСІ процедура

Антиагреганти при необходимост от АКБ при STEMI

- ▣ ESC препоръчват i.v. Аспирин 80-150 мг, при хора, които не могат да гълтат (в ACCF/АНА липсва)
- ▣ ESC – предпочита се празугрел (60 -10 мг) или тикагрелор (180 -2x90 мг) пред плавикс, поради по-ранно начало на действие и по-мощен ефект. В ACCF/АНА – на първо място е плавикс, следван от празугрел и тикагрелор

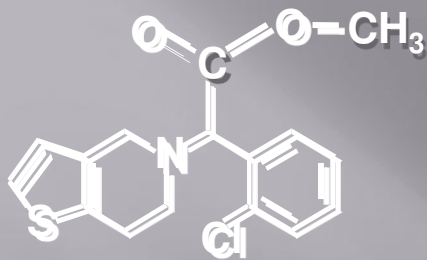
Защо се налага оптимизиране на фармакологичното лечение при ОКС?

- Висок остатъчен риск от смърт през първата година от инцидента, независимо от типа ОКС



- Ограничения на терапията с Clopidogrel:

- Prodrug : субоптимално начало на действието при спешни случаи
- Значителна вариация в отговора (15-30%) - риск от исхемични събития
- Необратимо рецепторно свързване

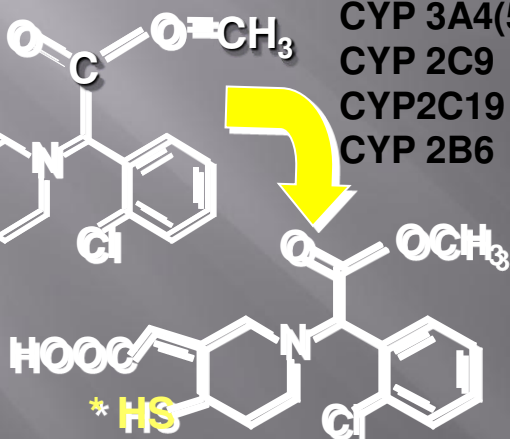


Clopidogrel

85% неактивен
метаболит
естерази в
кръвта

CYP 1A2
CYP 2B6
CYP 2C19

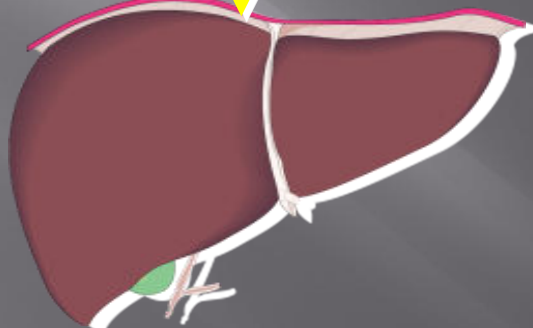
CYP 3A4(5)
CYP 2C9
CYP2C19
CYP 2B6



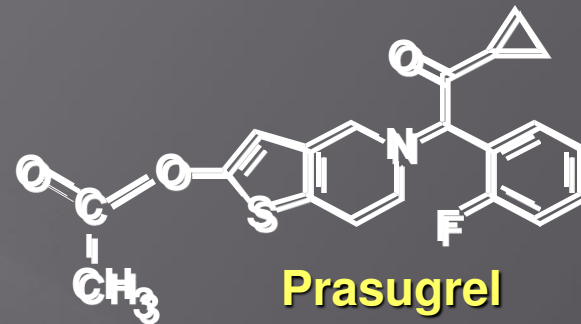
активен метаболит

Pro-drug

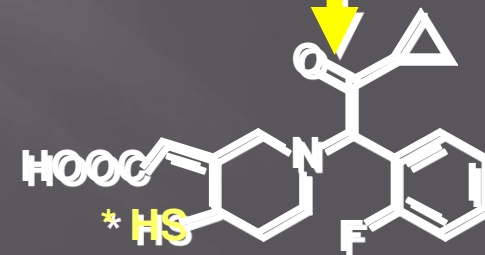
**Пре-
чернодробен
метаболизъм**



**Чернодробен
метаболизъм
цитохром P450**

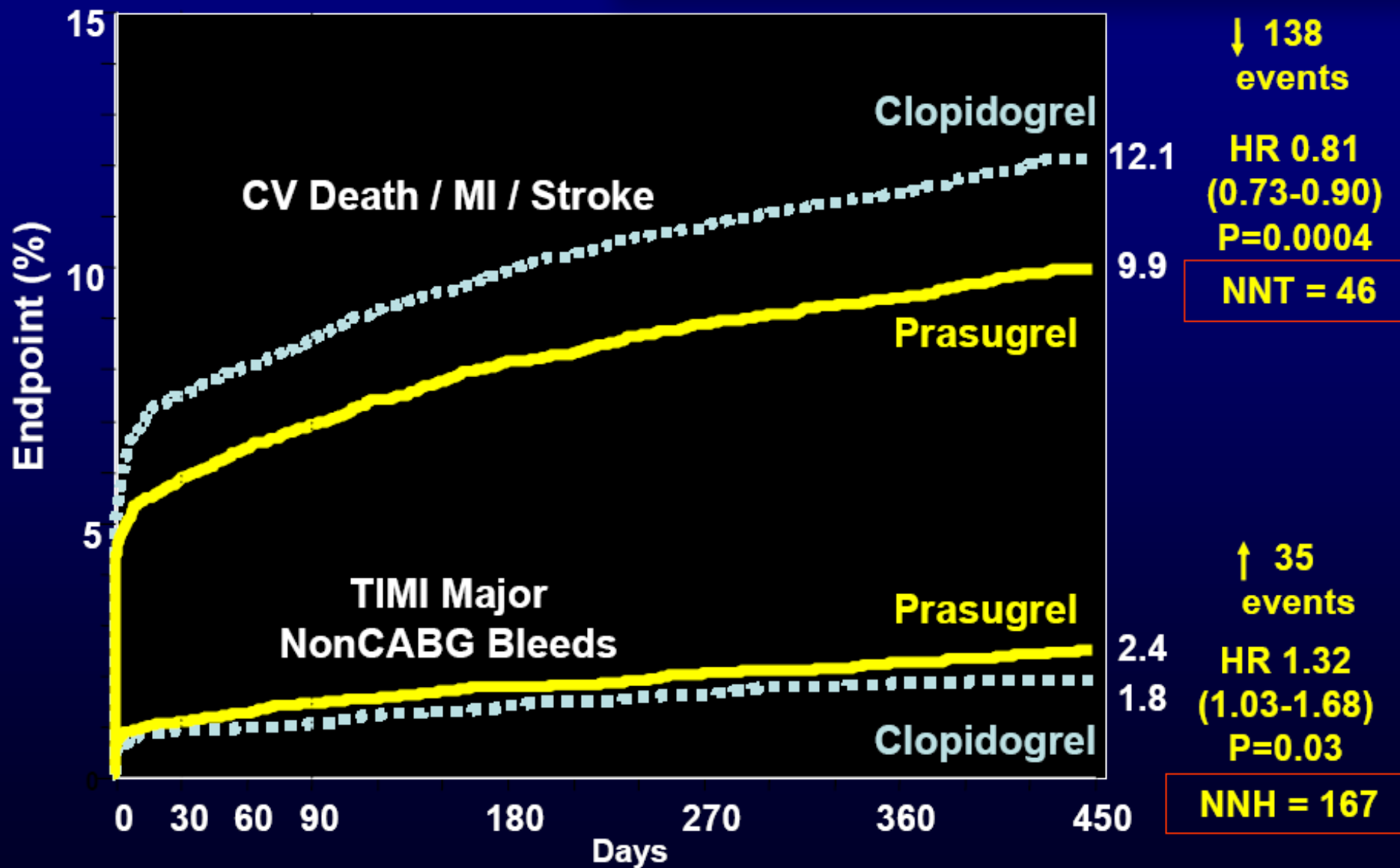


Prasugrel



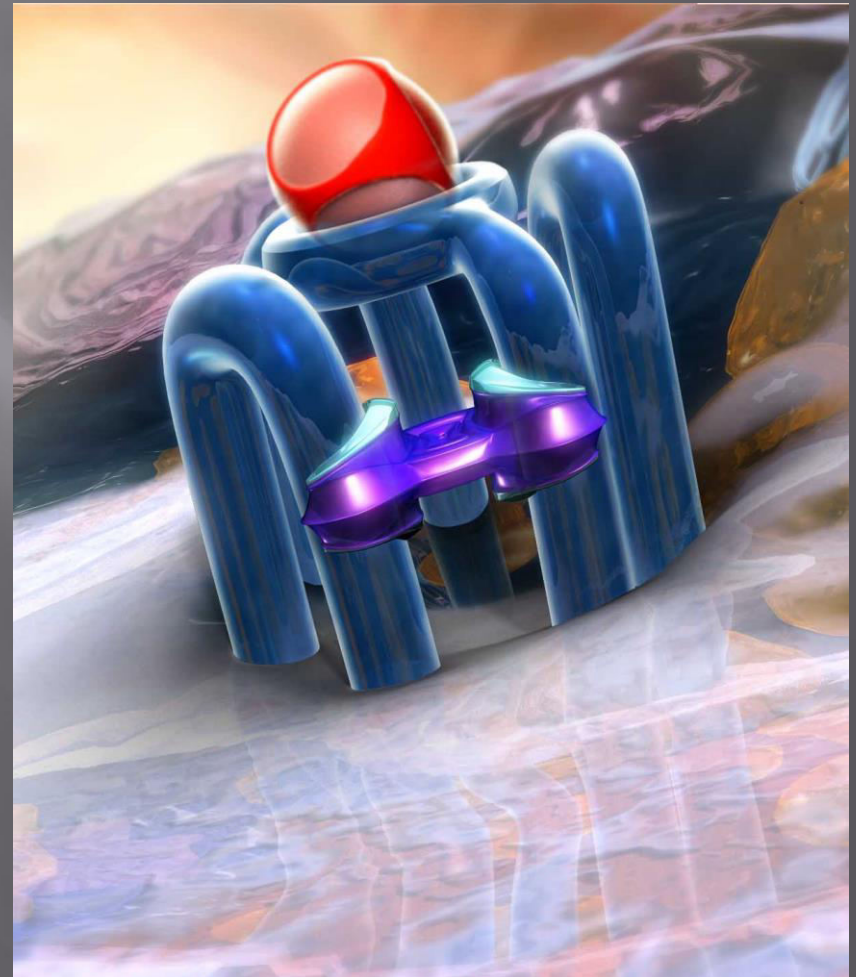
Активен метаболит

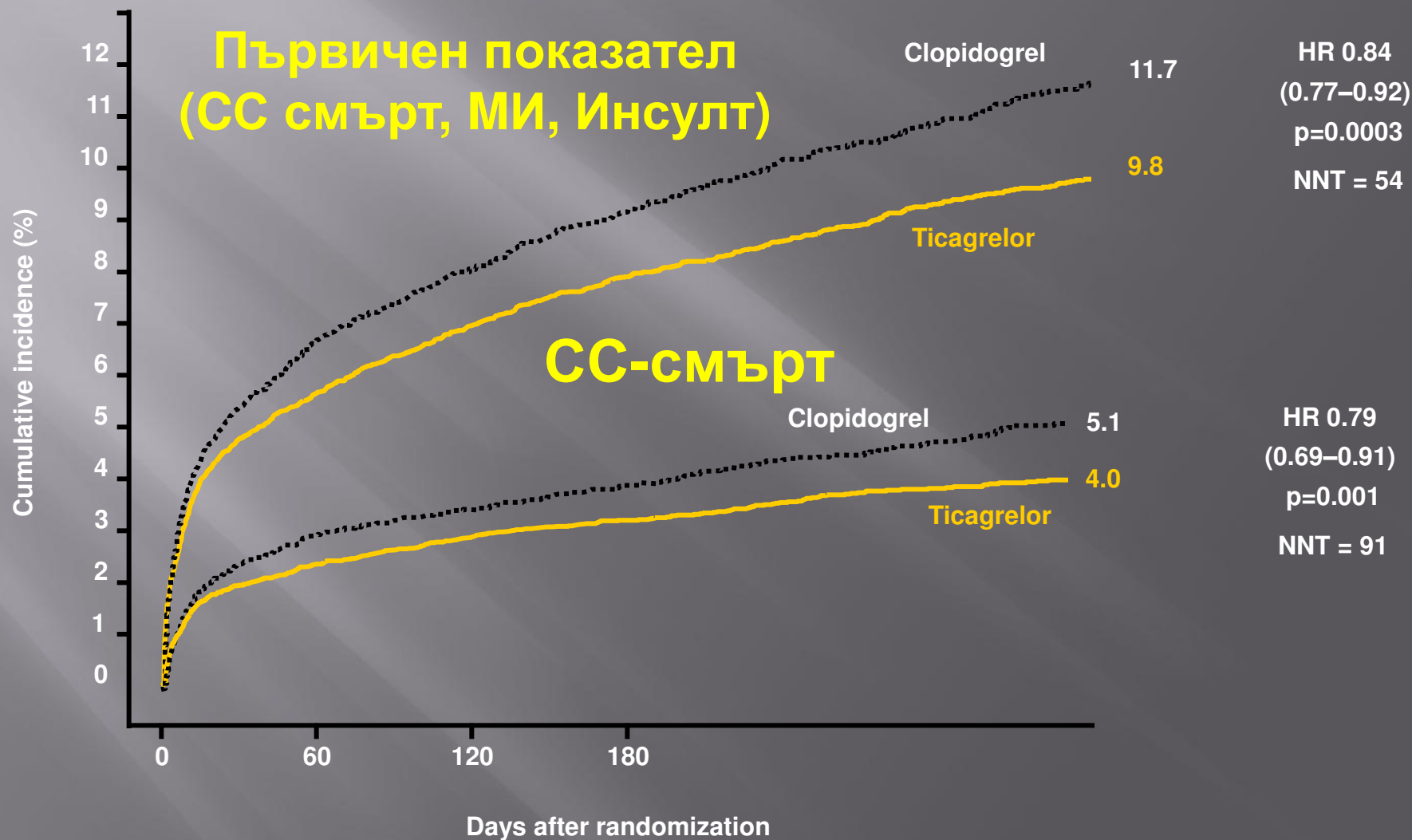
Баланс между эффективностью и безопасностью



Ticagrelor: директно действие и обратима инхибиция

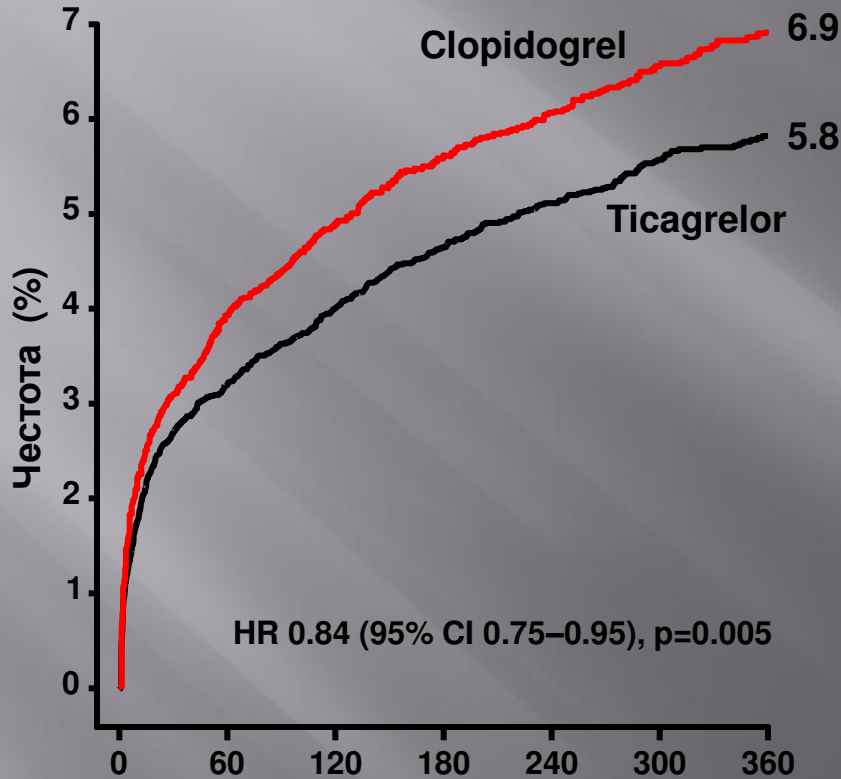
- Тикагрелор се свързва в област, различна от тази за АДФ–рецептора
- Тикагрелор инхибира активирането на рецептора от АДФ
- Рецепторът остава интактен след дезасоциация



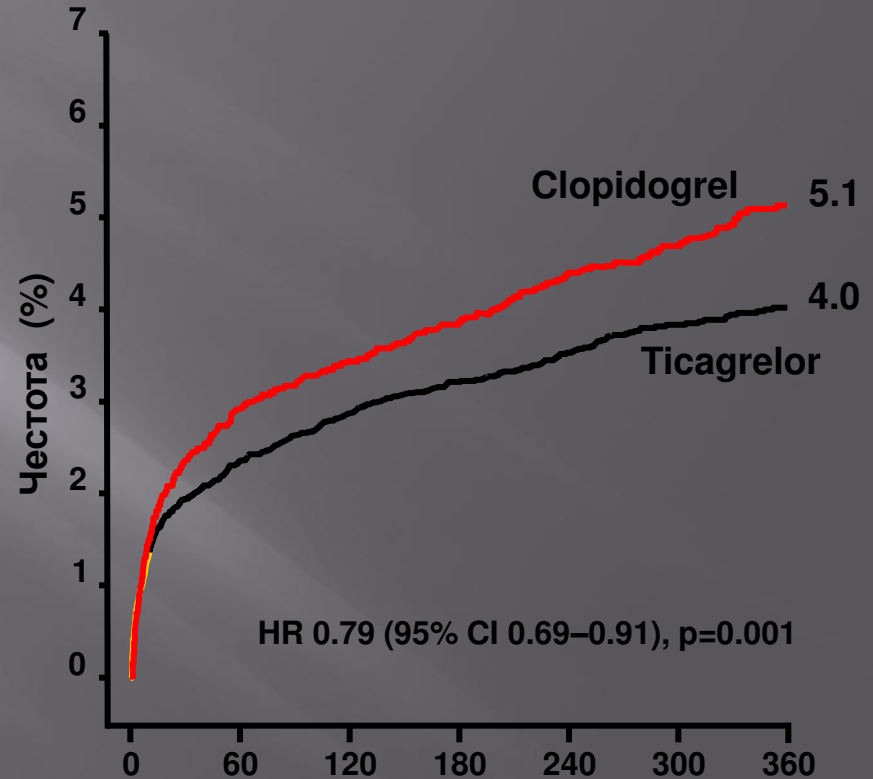


PLATO: Вторични показатели за ефективност във времето

Миокарден инфаркт



Сърдечно-съдова смърт



No. at risk

	0	60	120	180	240	300	360
Ticagrelor	9,333	8,678	8,520	8,279	6,796	5,210	4,191
Clopidogrel	9,291	8,560	8,405	8,177	6,703	5,136	4,109

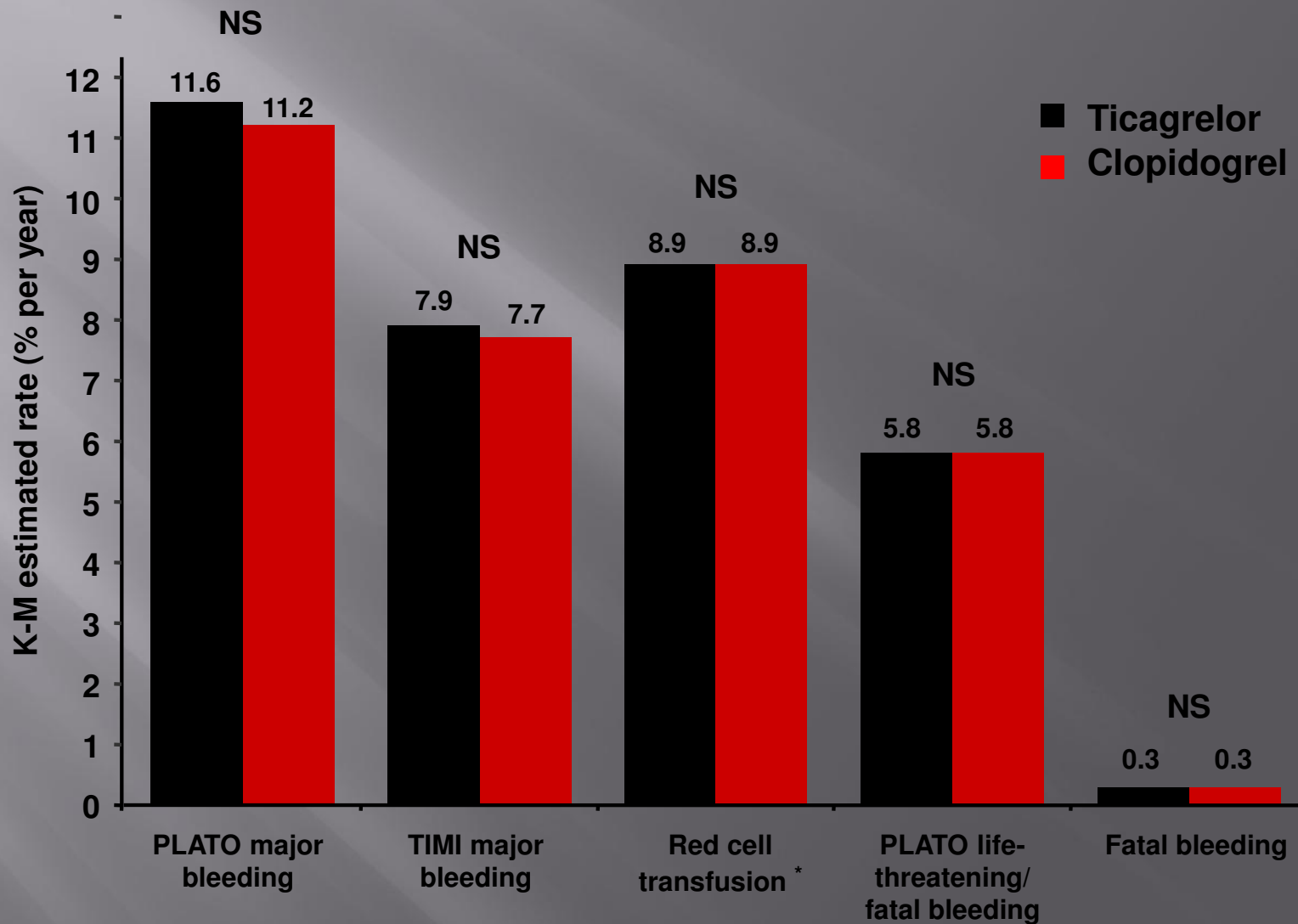
	0	60	120	180	240	300	360
Ticagrelor	9,333	8,294	8,822	8,626	7,119	5,482	4,419
Clopidogrel	9,291	8,865	8,780	8,589	7,079	5,441	4,364

Стент тромбоза: Резултати за общата кохорта:

	Ticagrelor (n=5,640)	Clopidogrel (n=5,649)	HR for Ticagrelor (95% CI)	P value
Stent thrombosis, n (%)				
Definite	71 (1.3)	106 (1.9)	0.67 (0.50-0.91)	0.009
Probable + Definite	118 (2.1)	158 (2.8)	0.75 (0.59-0.95)	0.02
Possible + Probable + Definite	155 (2.8)	202 (3.6)	0.77 (0.62-0.95)	0.01

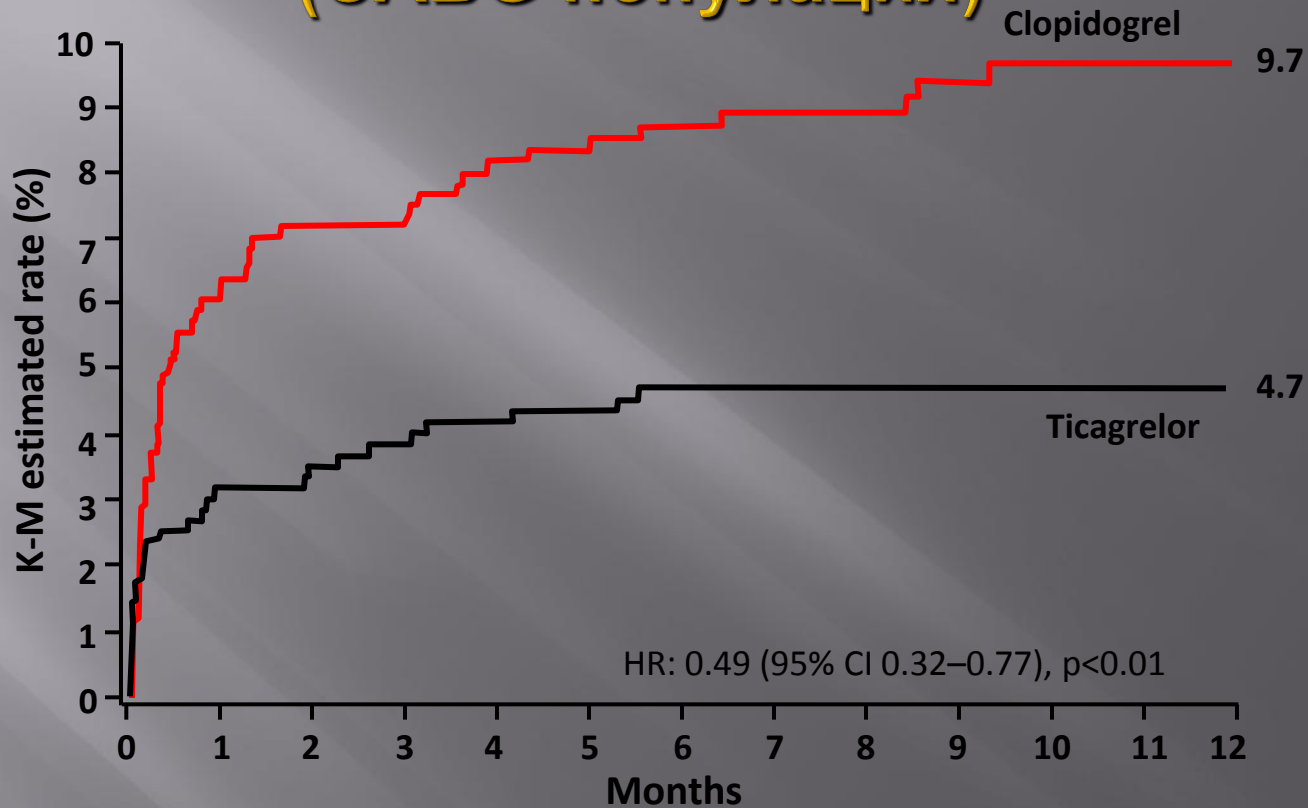
*Time-at-risk is calculated from first stent insertion in the study or date of randomisation

Честота на общо значително кървене:



*Proportion of patients (%); NS = not significant
Wallentin L, et al. *New Engl J Med.* 2009;361.

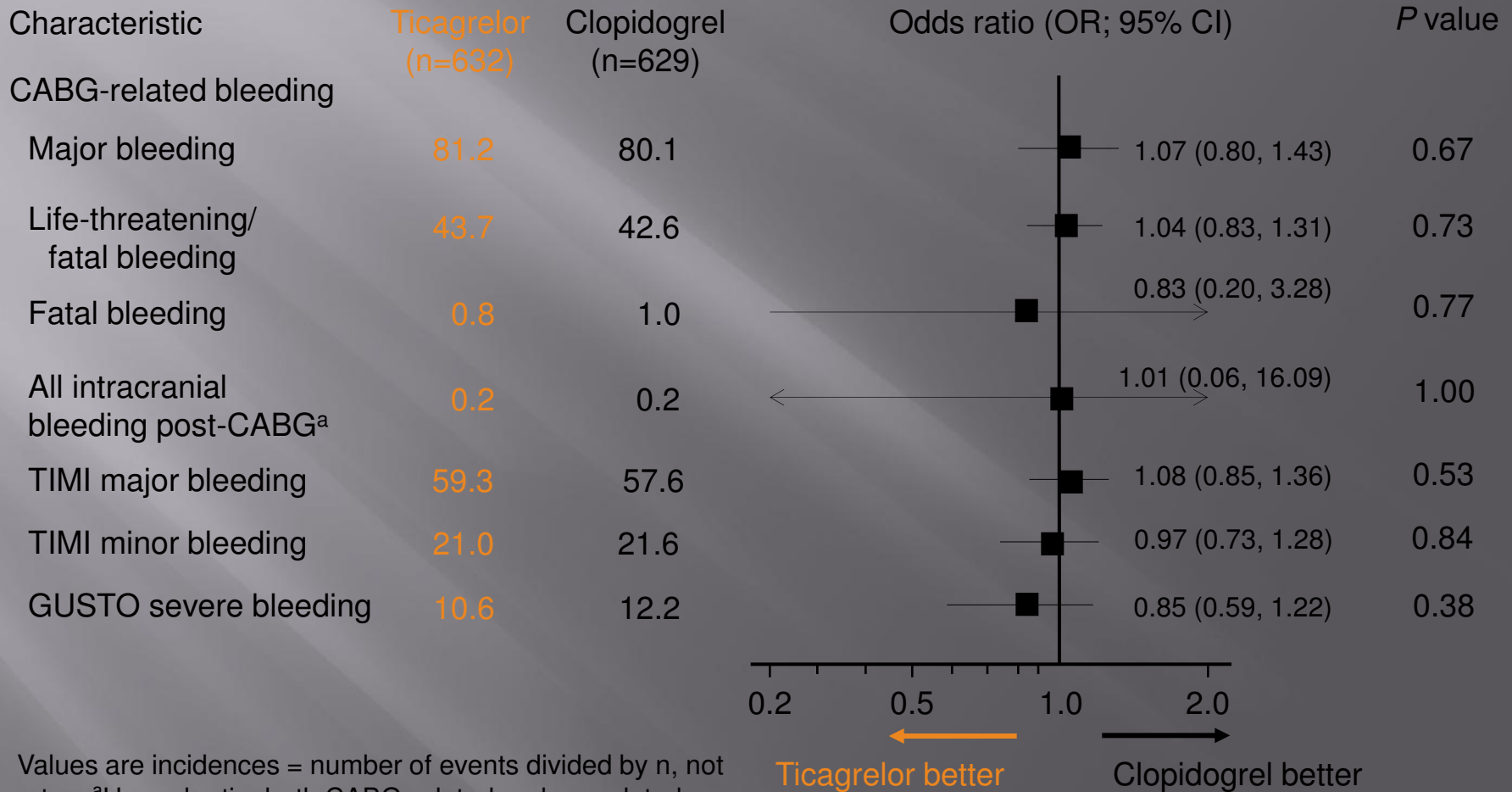
Намаляване на смъртността след САВГ с 51 % (САВГ популация)



Number at risk

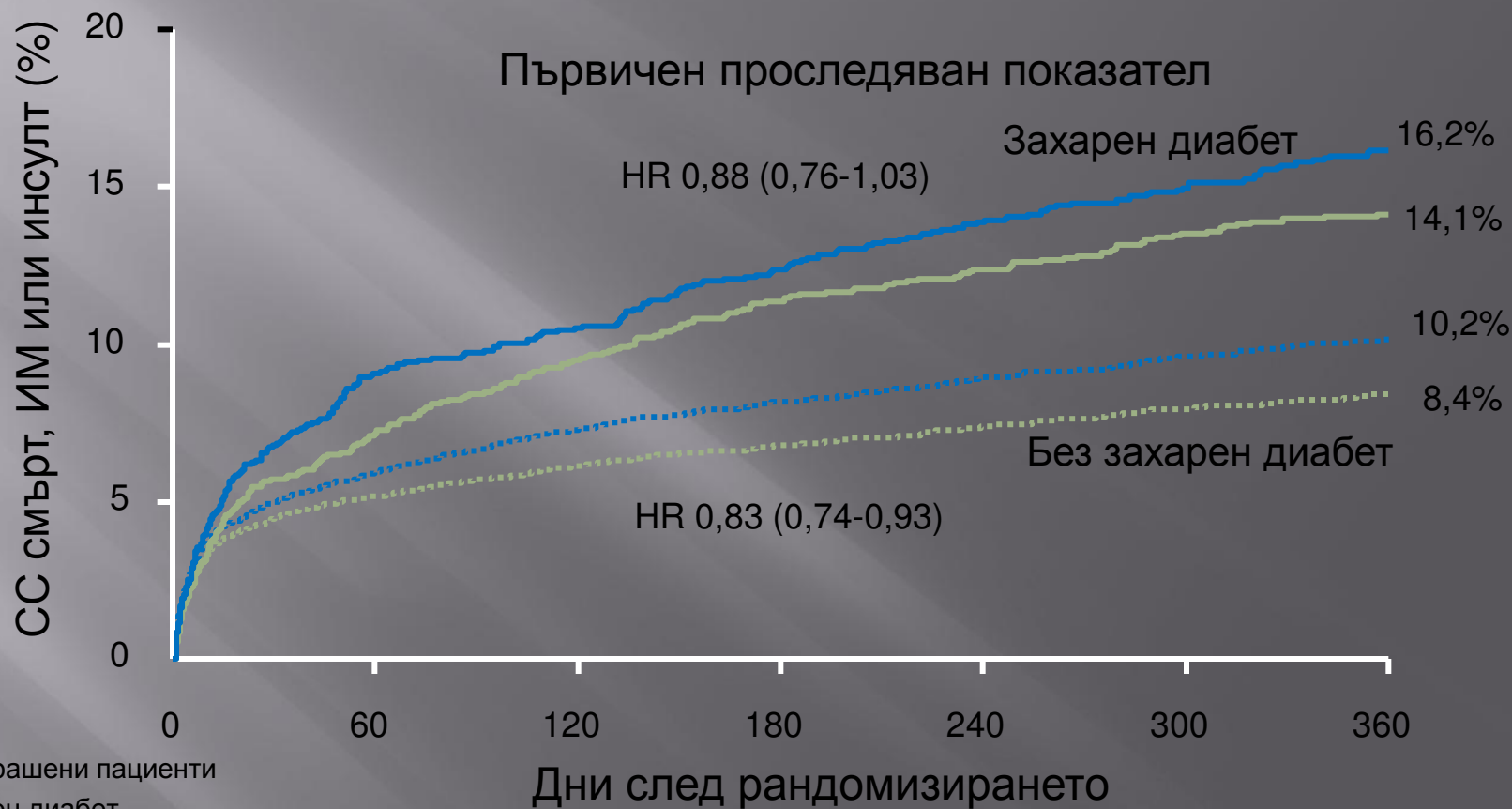
Ticagrelor	629	583	557	491	415	291	119
Clopidogrel	629	565	539	472	404	269	130

Риск от кървене след CABG



Values are incidences = number of events divided by n, not rates; ^aHazard ratio; both CABG-related and nonrelated; GUSTO, Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries

Редукция на СС инциденти при пациенти с ОКС и диабет

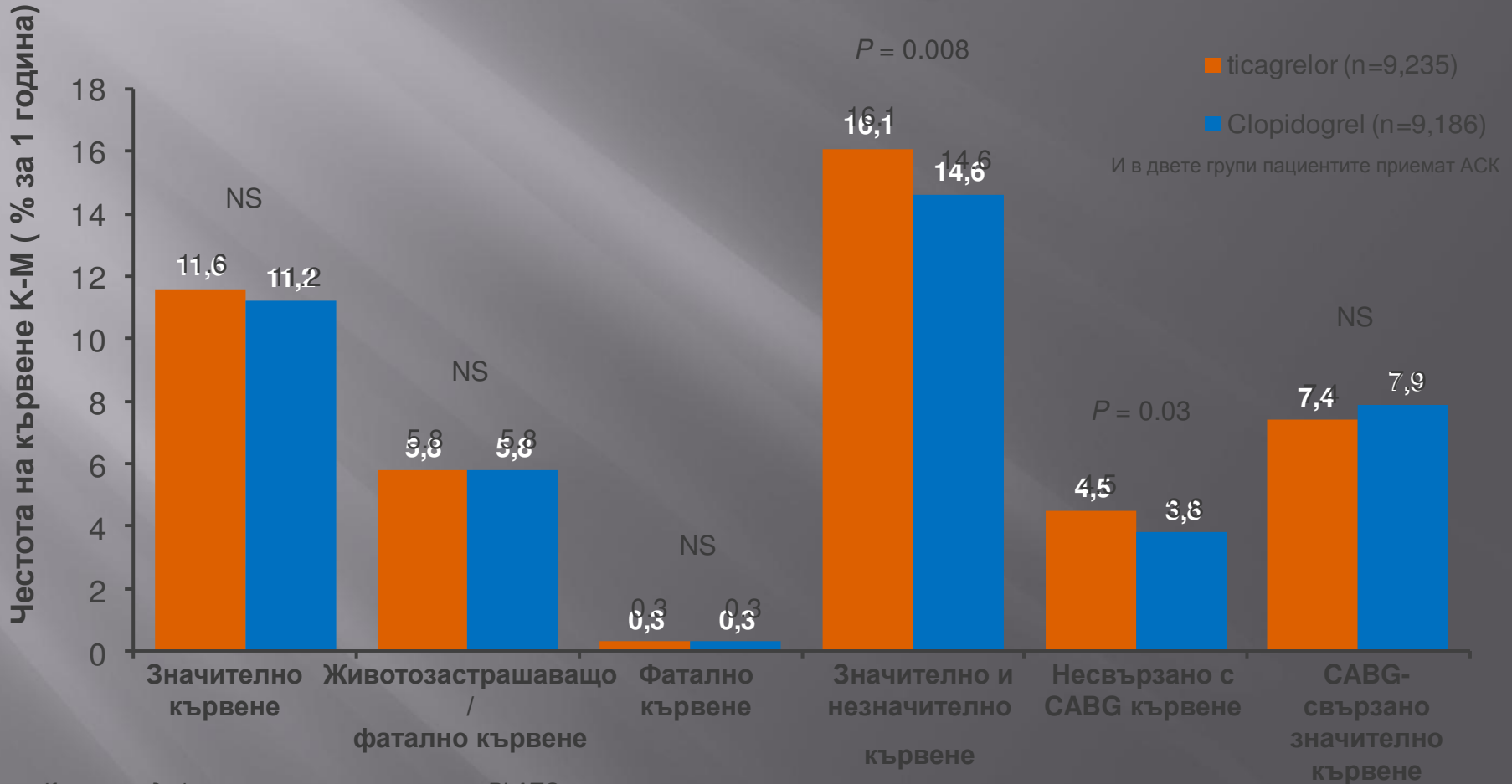


Брой застрашени пациенти

Без захарен диабет

.....	ticagrelor	6 999	6 507	6 407	6 252	5 143	3 955	3 191
.....	clopidogrel	6 952	6 434	6 318	6 153	5 044	3 869	3 097
Със захарен диабет								
.....	ticagrelor	2 326	2 113	2 045	1 959	1 593	1 199	953
.....	clopidogrel	2 336	2 084	2 041	1 968	1 604	1 225	975

Ticagrelor – без сигнификантна разлика в общото значително и фатално/животозастрашаващо кървене спрямо clopidogrel



Кървене , дефинирано по критериите на PLATO
 АСК .= ацетилсалицилова киселина

Баланс полза-риск

Проследяван показател	Ticagrelor PLATO		Prasugrel TRITON-TIMI 38	
	ARR	NNT	ARR	NNT
ЕФИКАСНОСТ				
Съдова смърт	1.1%	91	0.3%	333
Всяка смърт	1.4%	71	0.2%	500
БЕЗОПАСНОСТ	ARR	NNH	ARR	NNH
Свързано с САВГ TIMI значително кървене	-0.5%	-	10%	10
Значително кървене по критериите на проучването	0.4%	250	0.6%	167
TIMI значително кървене	0.2%	500	0.8%	125
TIMI значително или незначително кървене	0.5%	200	1.2%	83
Кървене налагащо хемотрансфузия	0%	-	1%	100
Фатално кървене	0%	-	0.3%	333

Ticagrelor е с I B препоръка в европейските ръководства за лечение на ОКС

Ticagrelor:

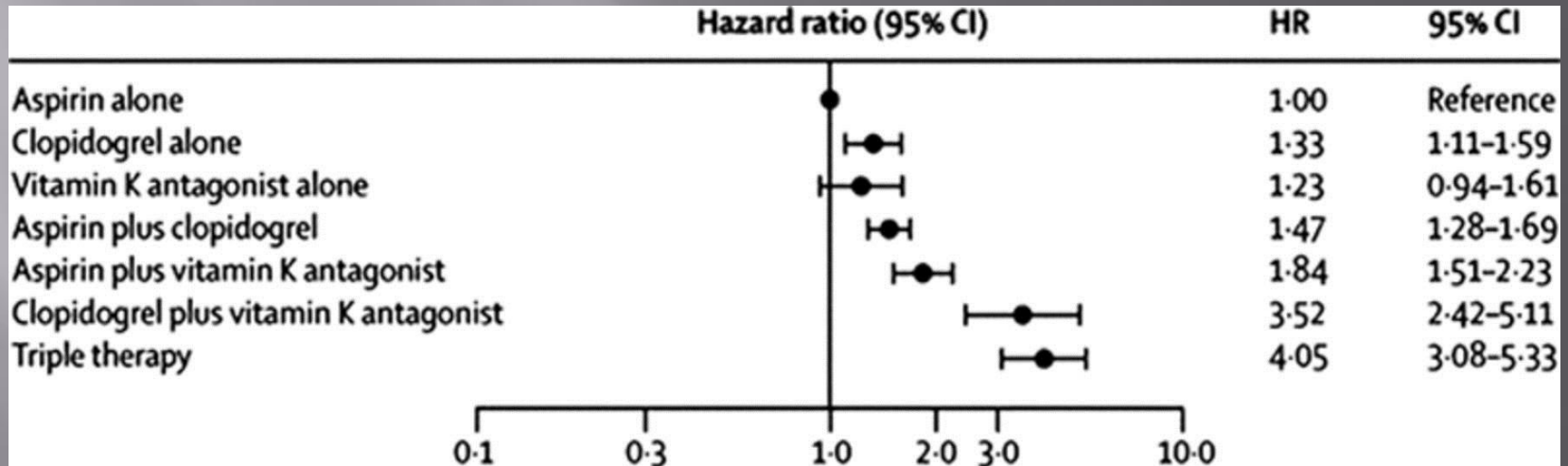
2010	Миокардна реваascularизация (STEMI, NSTEMI)	I	B
2011	NSTEMI	I	B
2012	STEMI	I	B

EJH 2010(31):2051-2555 - doi:10.1093/eurheartj/ehq277;

EJH 2011; 32:2999-3054-doi:10.1093/eurheartj/ehr236

EJH 2012- doi:10.1093/eurheartj/ehs215

Adjusted risk of nonfatal and fatal bleeding in patients treated with aspirin, clopidogrel, and/or vitamin K antagonists after first MI. Compared with aspirin alone, triple therapy is associated with a 3- to 4-fold increased risk of fatal and nonfatal bleed...



WRITING COMMITTEE MEMBERS* et al. *Circulation* 2013;127:e362-e425

Благодаря за вниманието!

