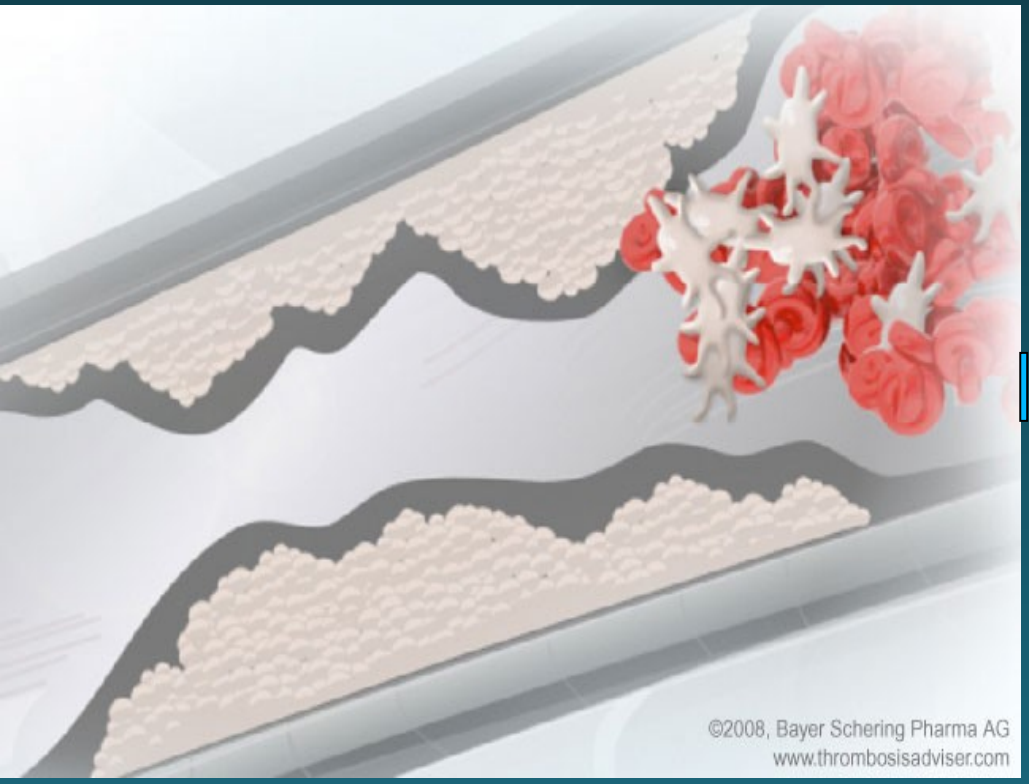
АНТИКОАГУЛАНТИ ПРИ ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ БЕЗ КОРОНАРНА ПРОЦЕДУРА

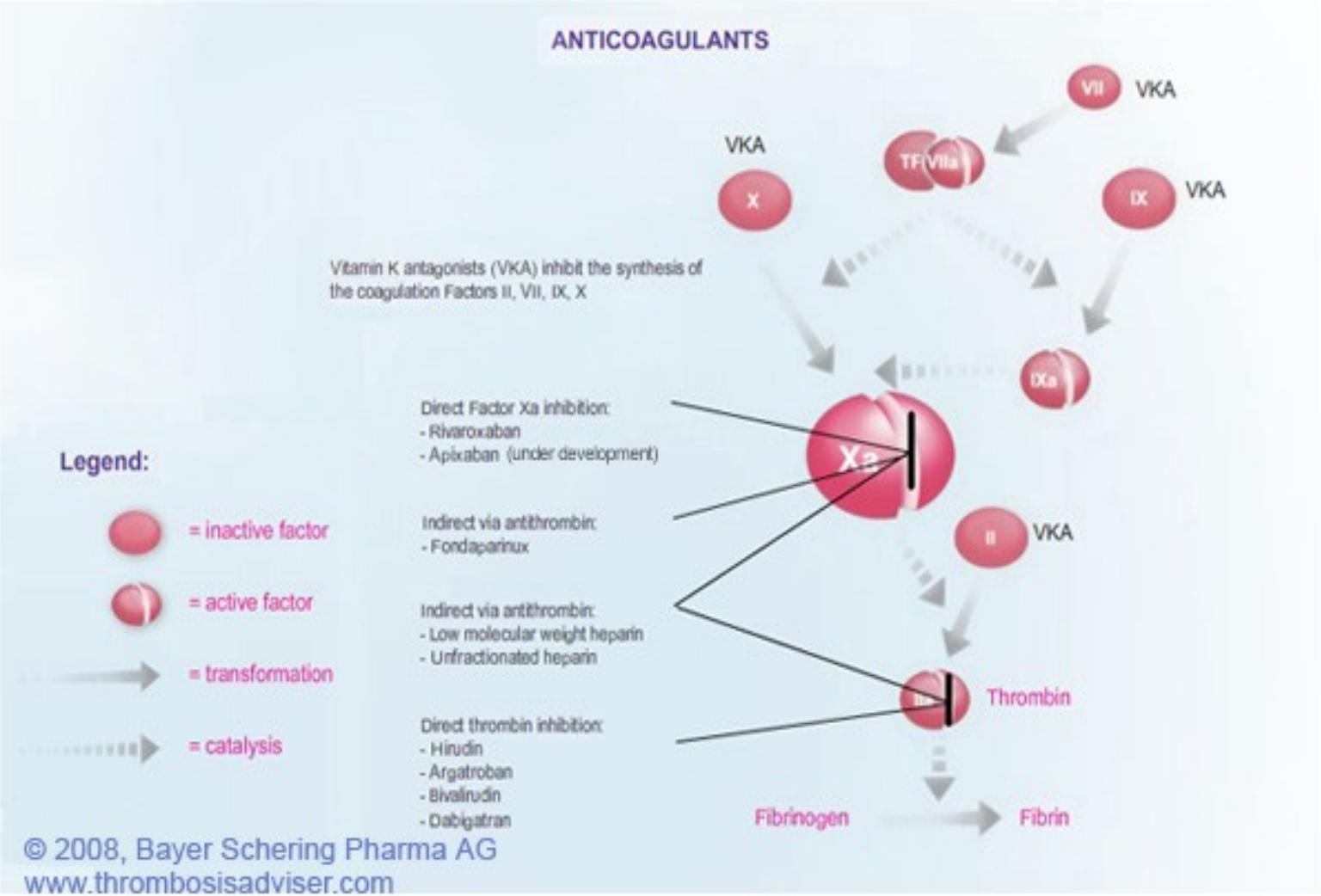
Доц. д-р Йото Йотов, д.м.

Първа клиника по кардиология
УМБАЛ "Св. Марина" - Варна

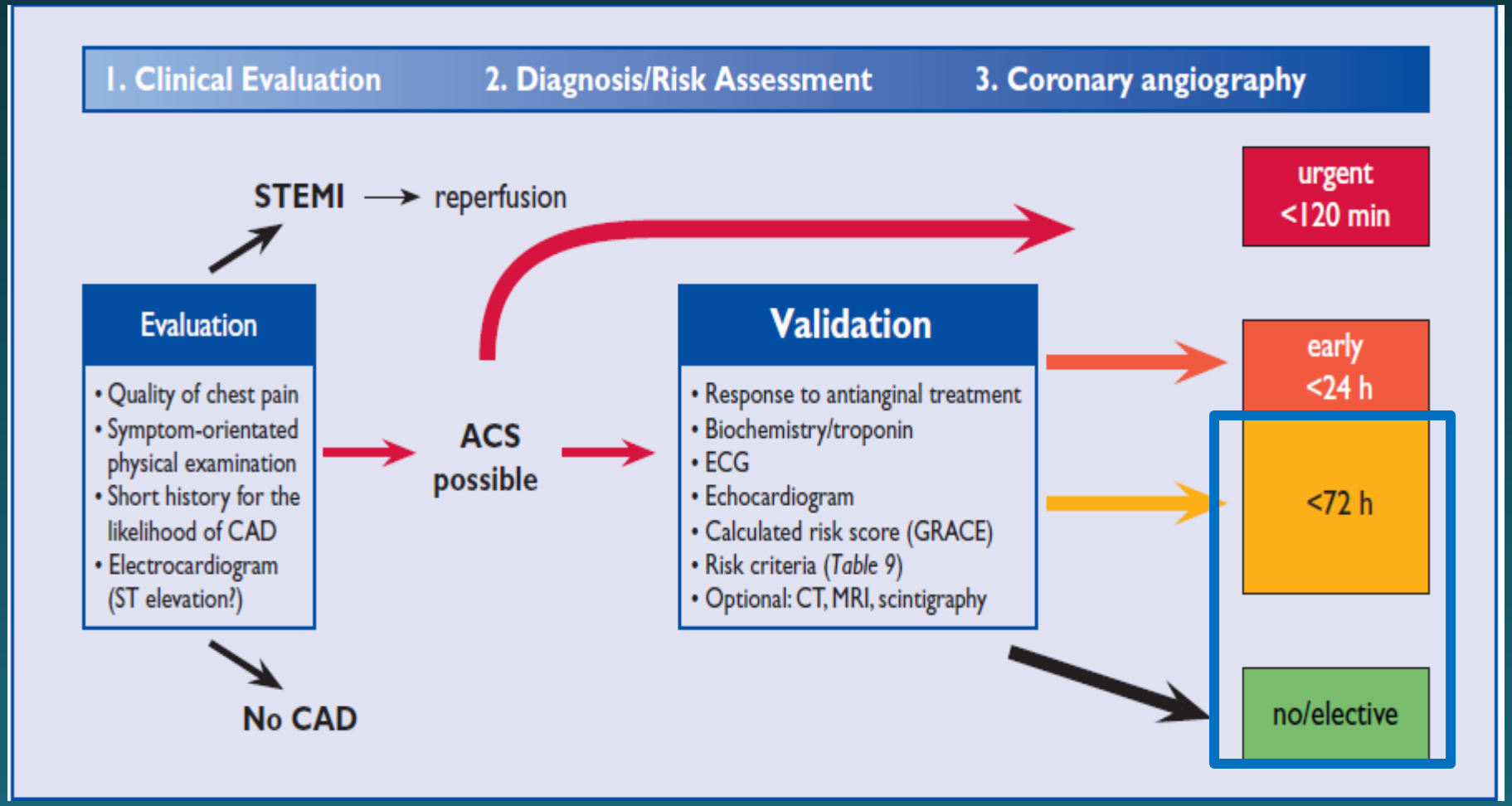
КОРОНАРНА ТРОМБОЗА



АНТИКОАГУЛАНТИ



NSTE-ОКС
Поведение



EHJ 2011; 32:2999-3054

NSTE-ОКС - антикоагуланти

- Антикоагулация се препоръчва при всички болни с NSTE-ОКС в допълнение на антитромбоцитна терапия IA

- Антикоагулантът се избира в зависимост от риска от исхемични и кръвоизливни епизоди и в зависимост от профила ефикасност-безопасност на съответния агент IC

EHJ 2011; 32:2999-3054

NSTE-ОКС - антикоагуланти

- Fondaparinux (2,5 mg s.c. дневно) се препоръчва за антикоагулация поради най-благоприятния си профил на ефикасност и безопасност IA
- Enoxaparin (1mg/kg два пъти дневно) се препоръчва при липса на fondaparinux IB
- При липса на enoxaparin и fondaparinux, се прпепоръчват UFH в доза до таргетно aPTT 50-70 s или други LMWH в специфични дози IC
- При чисто консервативен подход, антикоагулантното лечение трябва да се прилага до изписването на болните IA
- Не се препоръчва смяна на хепарини (UFH и LMWH) III

EHJ 2011; 32:2999-3054

NSTE-ОКС
Характеристика на болните с висок риск за спешна реваскуларизация <120 min

- Рефрактерна ангина (напр. развиващ се МИ без ST-промени)
- Рецидивираща ангина въпреки интензивното антиангинозно лечение, които имат ST-депресия ≥ 2 mm или с дълбоки отрицателни T-вълни
- Клинични прояви на сърдечна недостатъчност или хемодинамична нестабилност(“шок”)
- Животозастрашаващи аритмии (КМ или КТ)

European Heart Journal 2007 28(13):1598-1660

EHJ 2011; 32:2999-3054

NSTE-ОКС - антикоагуланти

При спешна инвазивна стратегия

Антитромбиново лечение	Клас	Ниво на достоверност
НФ Хепарин	I	C
НМХ (Enoxaparine)	IIa	B
Bivalirudin	I	B

European Heart Journal 2007 28(13):1598-1660

NSTE-ОКС
Характеристика на болните с висок риск за ранна реваскуларизация <72 ч.

- Повишени нива на тропонин
- Динамични промени в ST-сегмента или Т-вълната (≥0,5 mm), със или без симптоми
- Захарен диабет
- Намалена бъбречна функция (GFR<60ml/min/1,73 m^2)
- Потисната ЛКФИ < 40%
- Ранна пост ОМИ ангина пекторис
- ПКИ в последните 6 мес.
- Предходен АКБ
- Междинен до висок риск, оценен по GRACE рискова скала

European Heart Journal 2007 28(13):1598-1660

EHJ 2011; 32:2999-3054

NSTE-ОКС
Характеристика на болните с нисък риск и елективна реваскуларизация

- Без възобновяване на гръдната болка
- Без прояви на сърдечна недостатъчност
- Без промени в началната или последваща ЕКГ след 6-(9)12 ч.
- Без повишение на тропонин (при постъпването и след 6-(9)12 ч.)
- Без провокирана исхемия

European Heart Journal 2007 28(13):1598-1660

EHJ 2011; 32:2999-3054

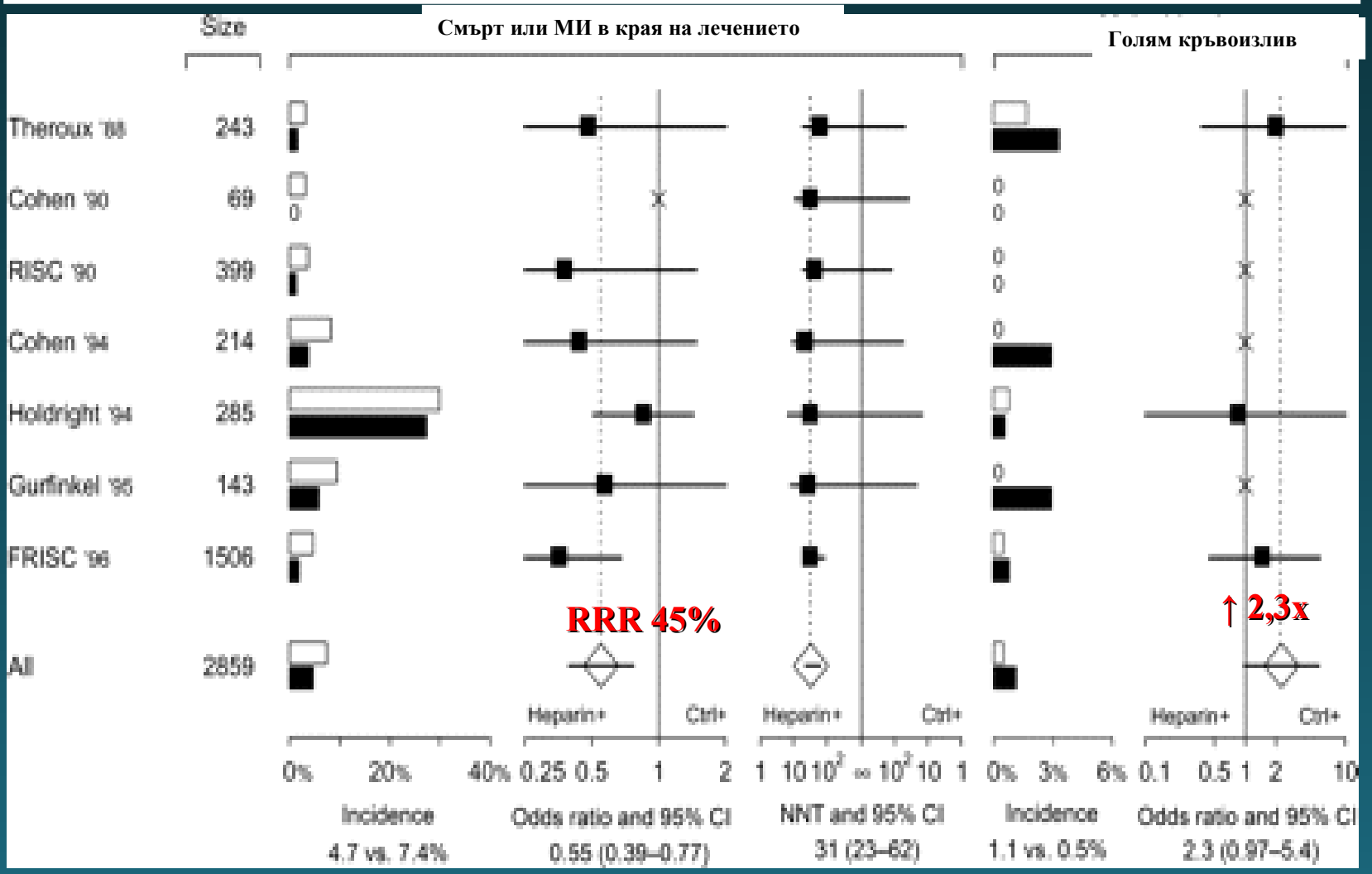
NSTE-ОКС - антикоагуланти

При неспешна инвазивна стратегия (докато се преценява за ранна инвазивна или консервативна стратегия)

Антитромбиново лечение	Клас	Ниво на достоверност
Fondaparinux	I	A
Enoxaparine	IIa	B
При нужда от PCI, се продължава започнатият АК		
-НФХ	I	C
-Enoxaparin	IIa	B
-Bivalirudin	I	B
-Fondaparinux (с добавяне на НФХ болус 50-100 U/kg)	IIa	C

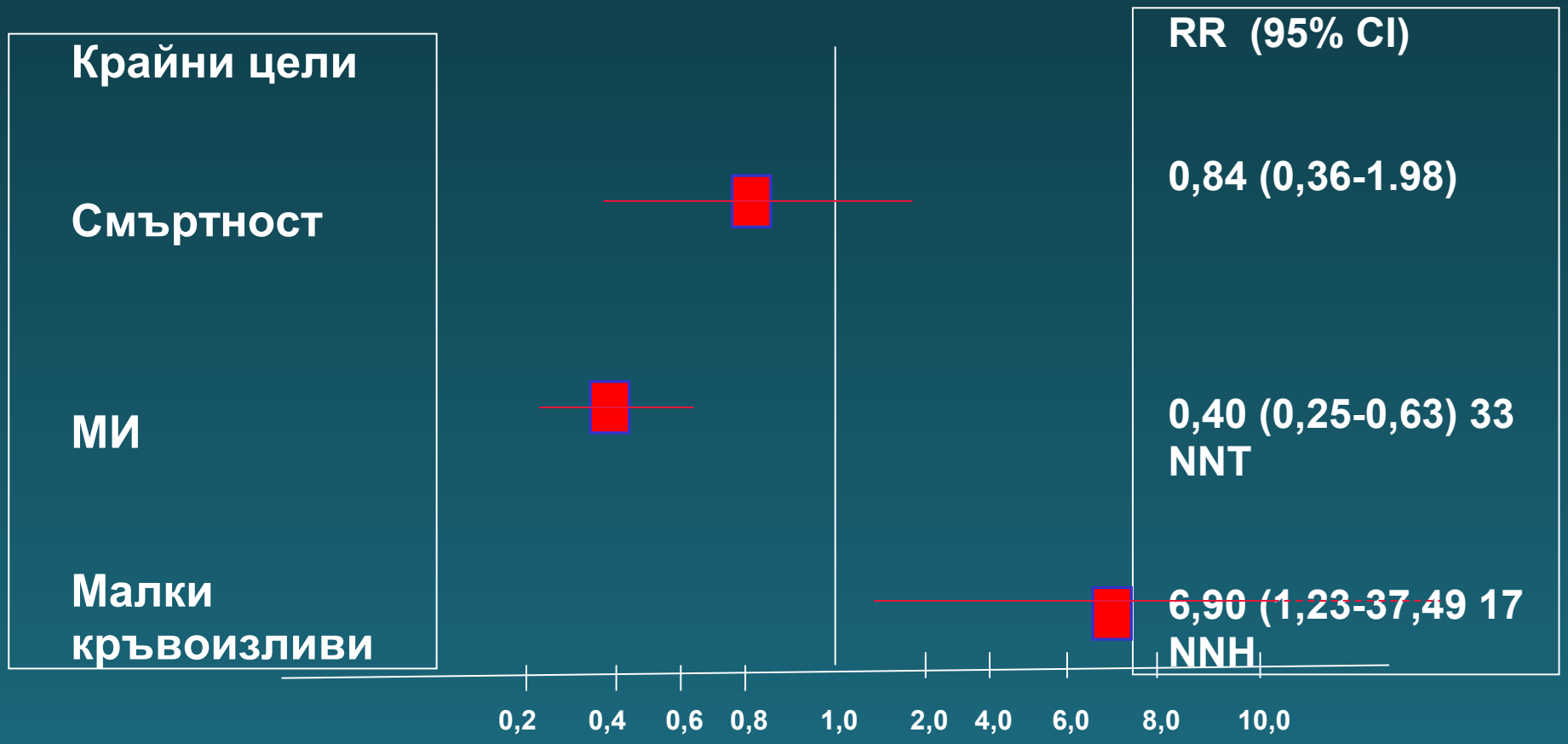
European Heart Journal 2007 28(13):1598-1660

НФХ/НМХ при болни с NSTE-ОКС



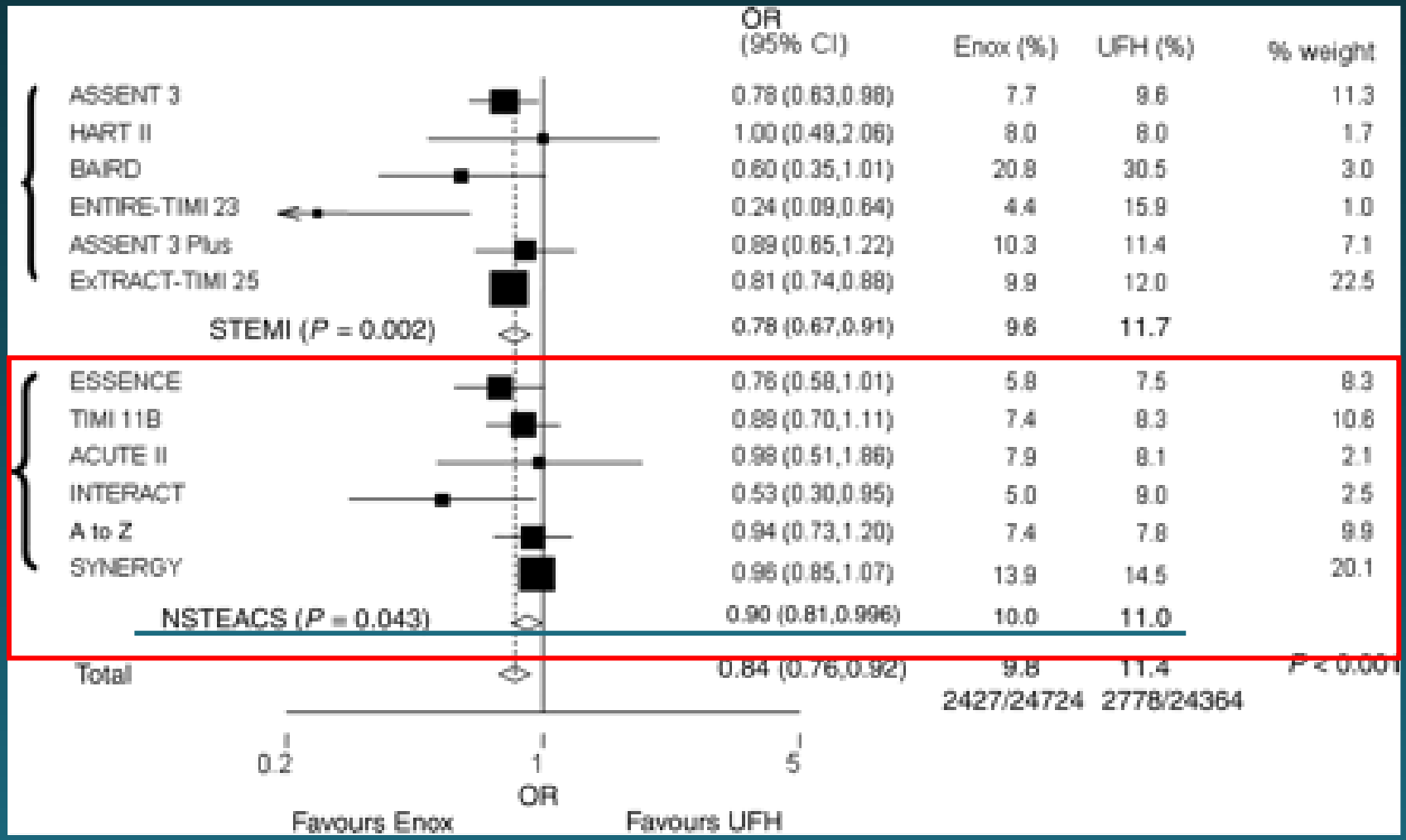
European Heart Journal 2007 28(13):1598-1660

Heparine vs. Плацебо
8 проучвания за НАП/NSTEMI
3118 болни



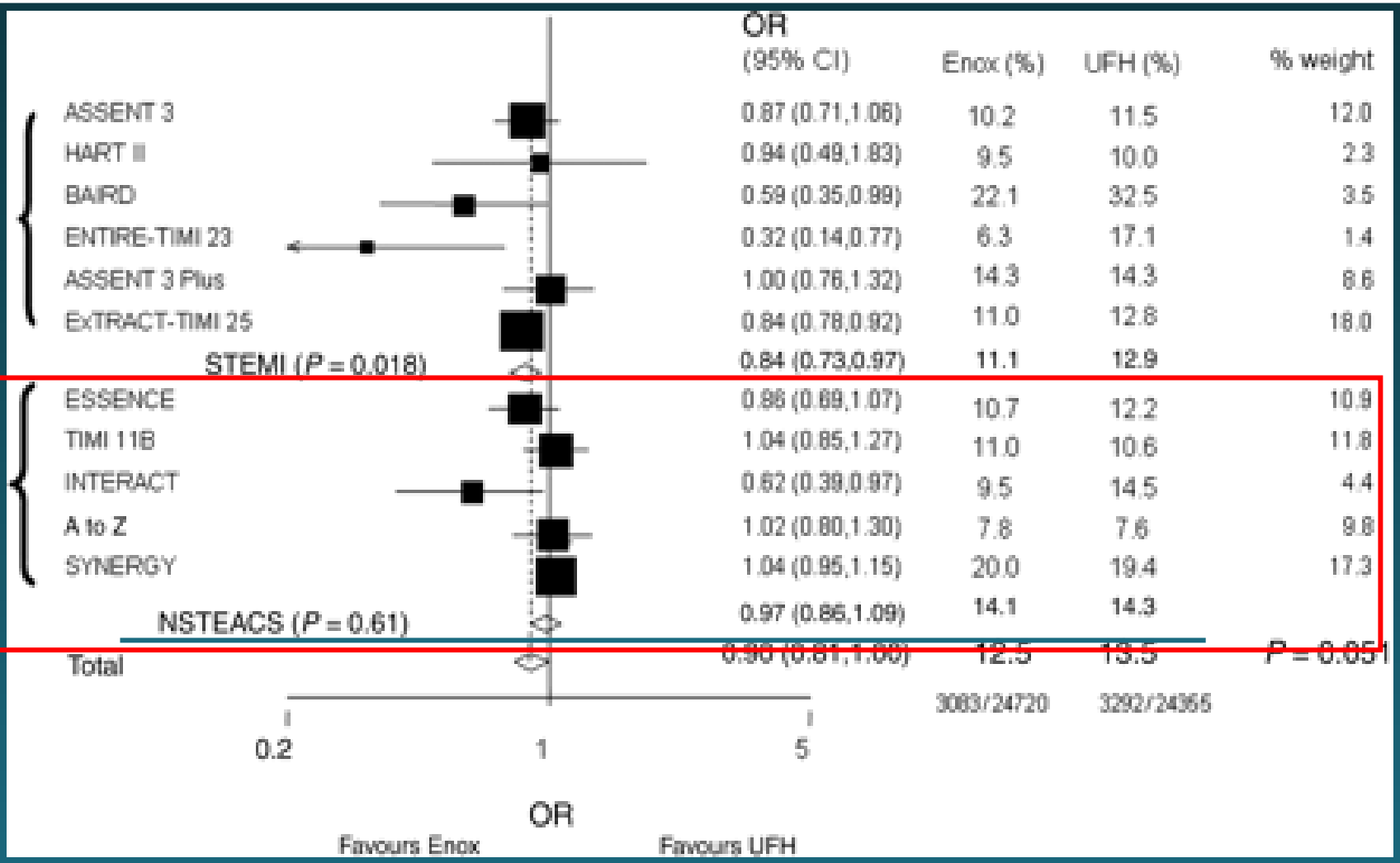
Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD003462.

Сравнение на Enoxaparine и НФХ 30-дневна смъртност и нефатален МИ



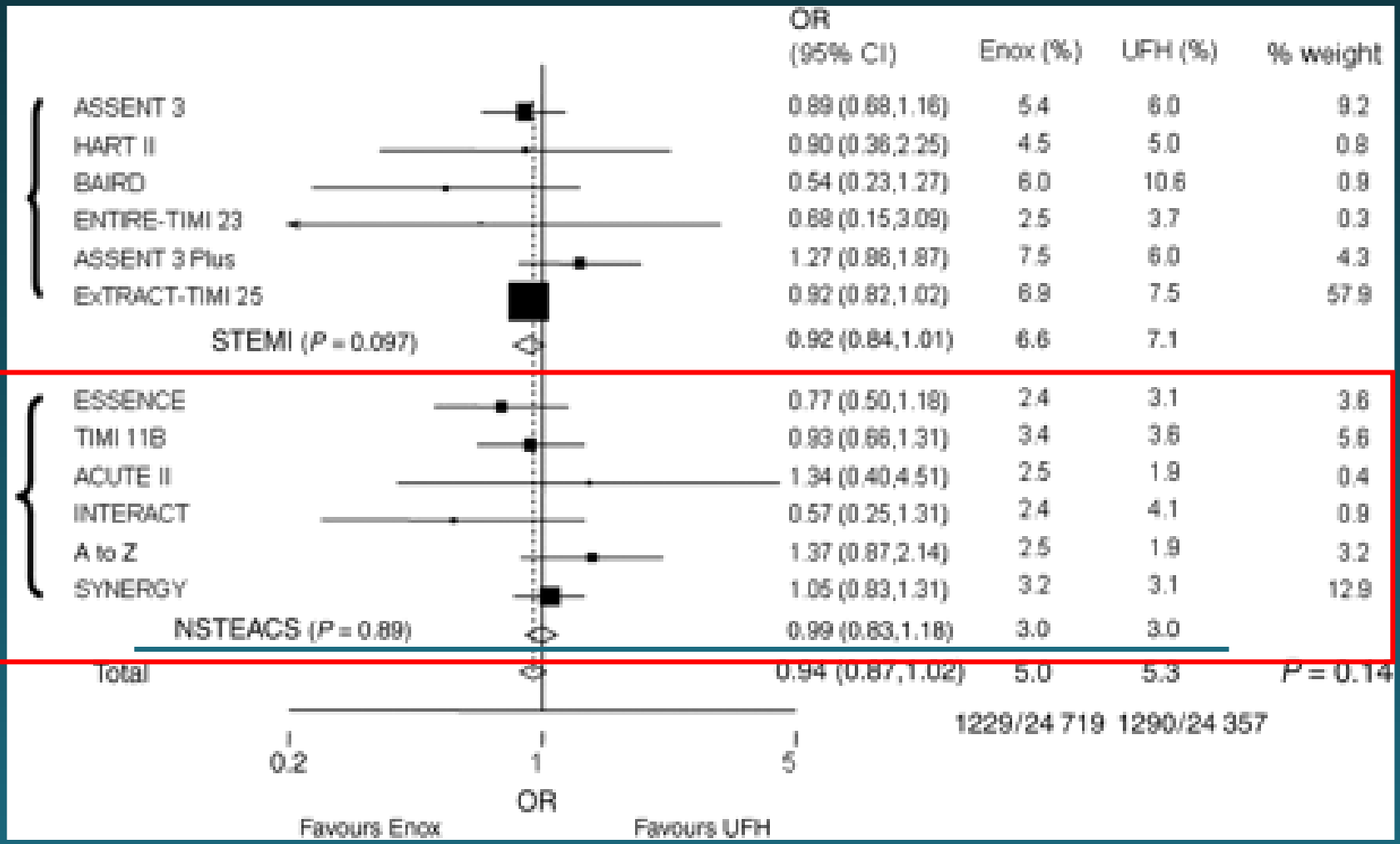
E H J 2007 28(17):2077-2086

Сравнение на Enoxaparine и НФХ 30-дневна смъртност, нефатален МИ и нефатално голямо кървене



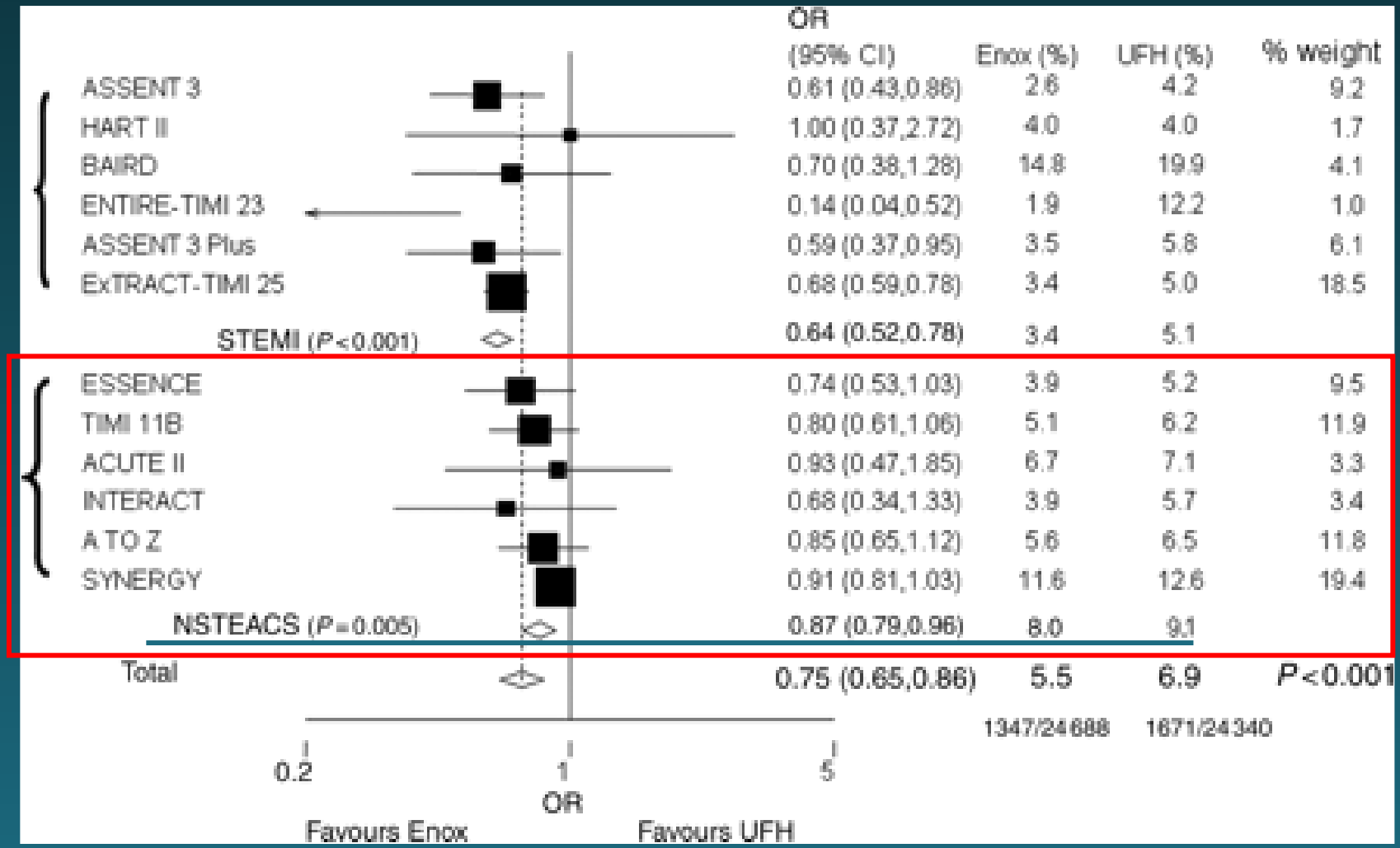
E H J 2007 28(17):2077-2086

Сравнение на Enoxaparine и НФХ 30-дневна смъртност



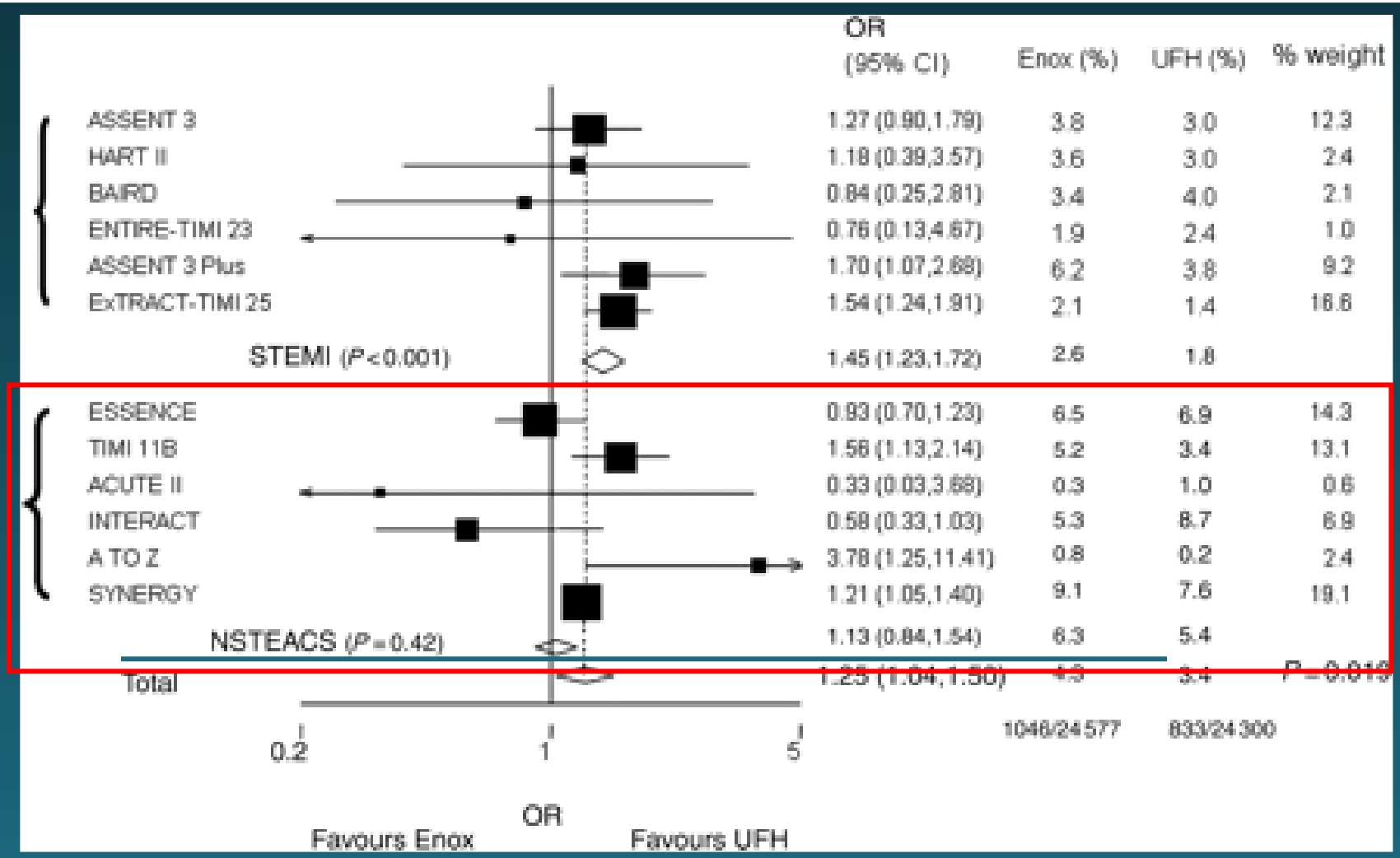
E H J 2007 28(17):2077-2086

Сравнение на Enoxaparine и НФХ 30-дневна честота на реинфаркти



E H J 2007 28(17):2077-2086

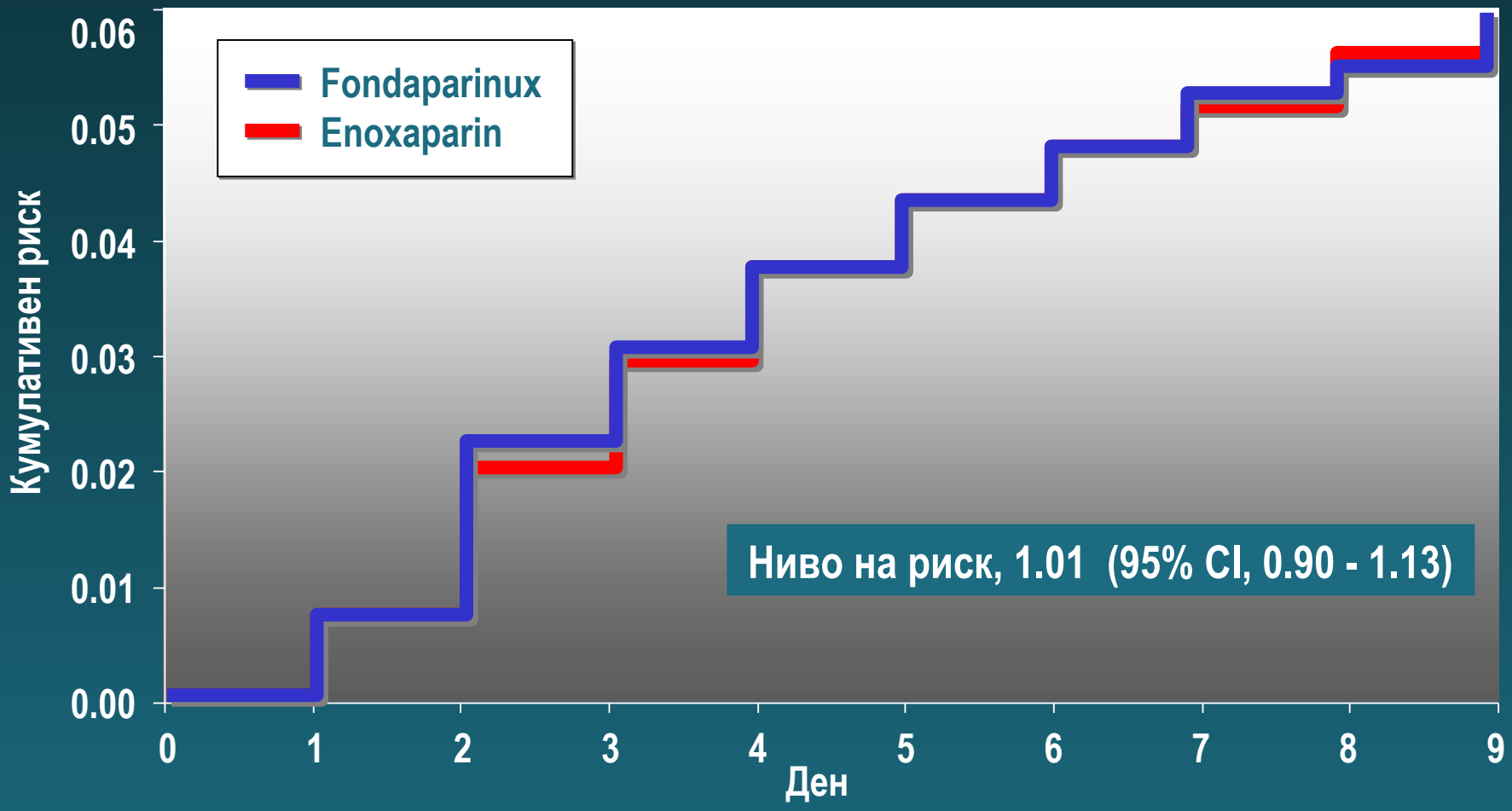
Сравнение на Enoxaparine и НФХ
30-дневна честота на големи кръвоизливи



E H J 2007 28(17):2077-2086

Проучването OASIS 5

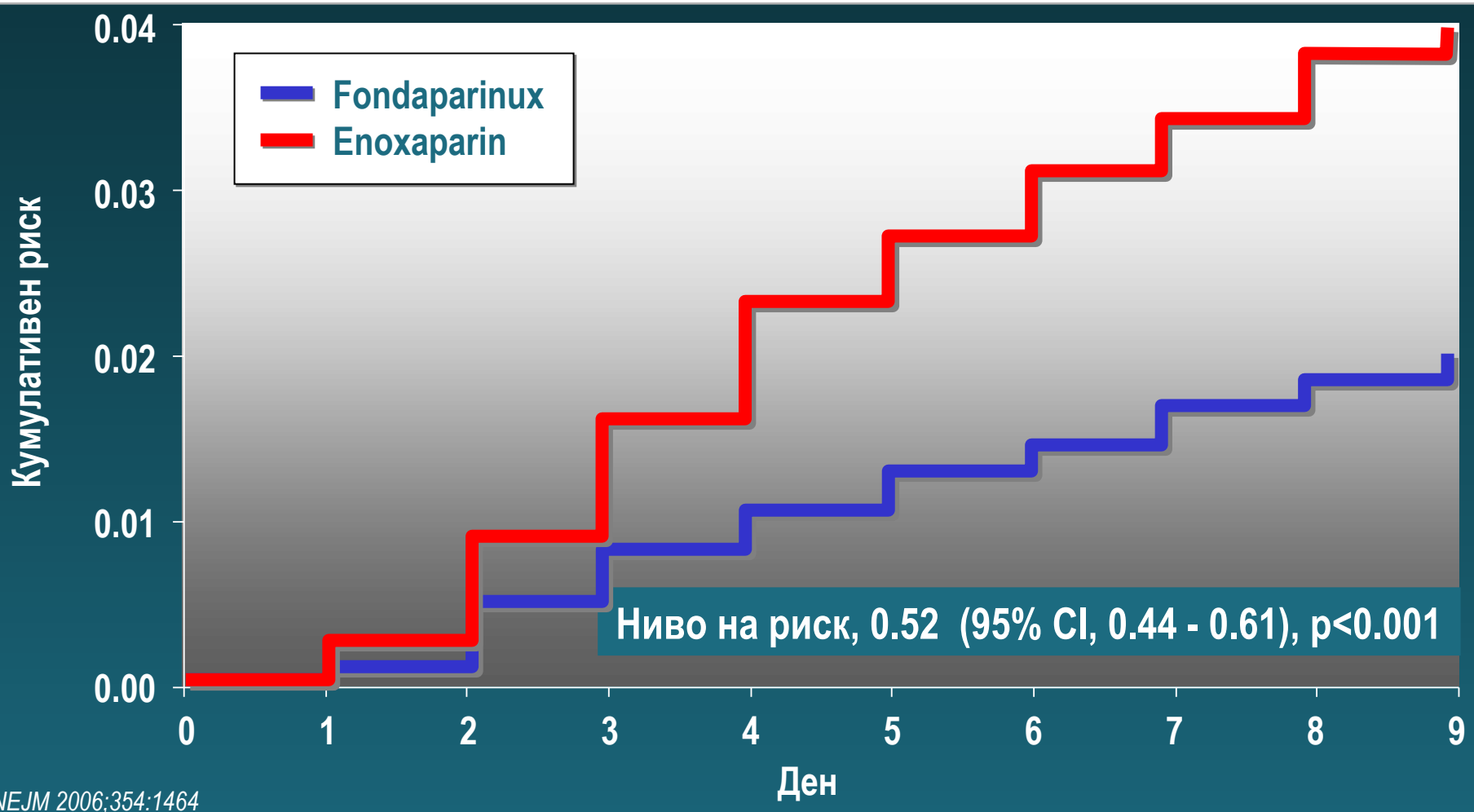
Смъртност, миокарден инфаркт или рефракторна исхемия до 9-ти ден



NEJM 2006;354:1464

Проучването OASIS 5

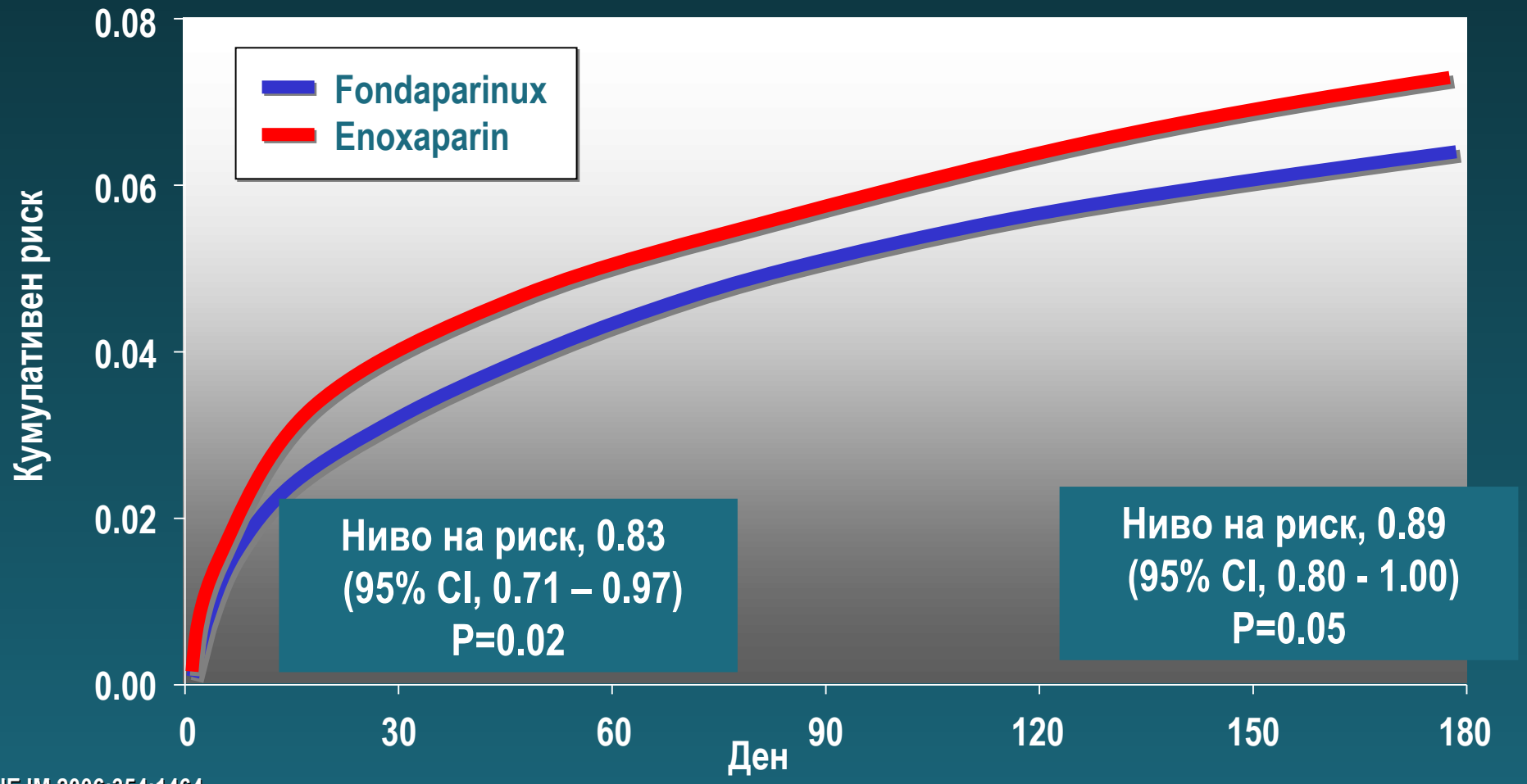
Значимо кървене до 9-ти ден



NEJM 2006;354:1464

Проучването OASIS 5

Смъртни случаи до 180-ти ден

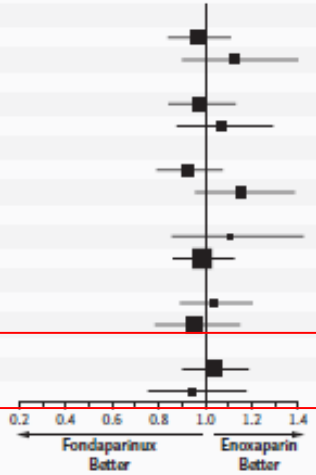


NEJM 2006;354:1464

Проучването OASIS 5

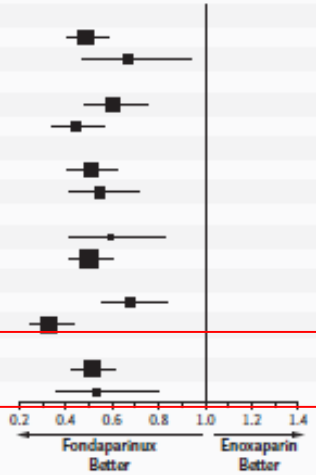
A Primary Efficacy at 9 Days

Characteristic	No. of Patients	Percentage of Patients with Event: Enoxaparin	Percentage of Patients with Event: Fondaparinux	Interaction P Value
Age				0.25
≥65 yr	12,261	6.8	6.6	
<65 yr	7,814	4.0	4.4	
Sex				0.48
Male	12,379	6.0	5.8	
Female	7,699	5.3	5.7	
Creatinine				0.07
At or above median	11,124	6.4	5.9	
Less than median	8,871	4.9	5.6	
Heparin at randomization				0.43
Yes	3,566	6.5	7.1	
No	16,512	5.6	5.5	
Revascularization in 9 days				0.47
Yes	7,372	9.6	9.9	
No	12,706	3.5	3.3	
Catheterization laboratory in center				0.48
Yes	14,028	5.9	6.0	
No	6,050	5.4	5.1	



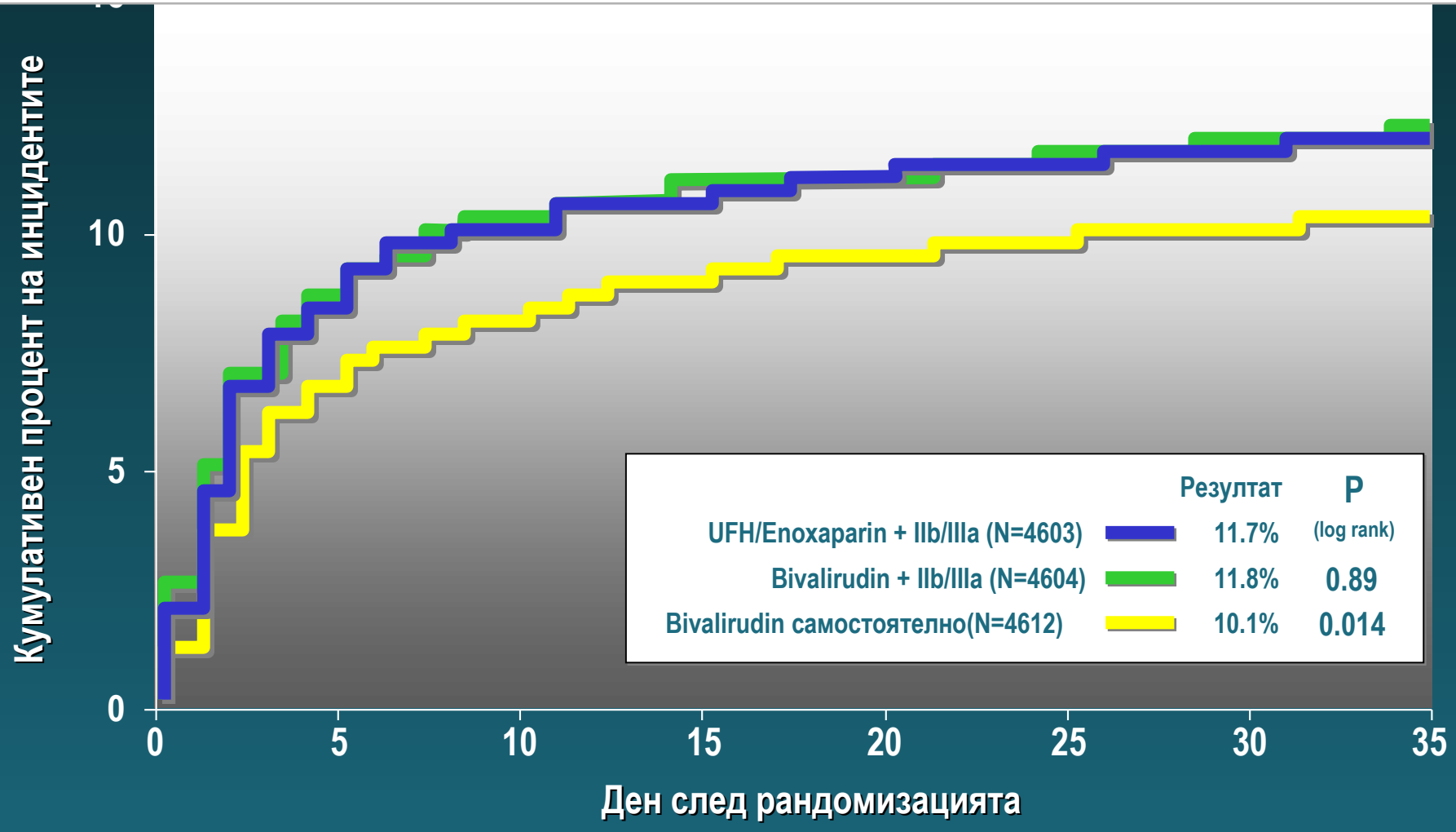
B Major Bleeding at 9 Days

Characteristic	No. of Patients	Percentage of Patients with Event: Enoxaparin	Percentage of Patients with Event: Fondaparinux	Interaction P Value
Age				0.11
≥65 yr	12,261	5.5	2.7	
<65 yr	7,814	2.1	1.4	
Sex				0.07
Male	12,379	3.3	2.0	
Female	7,699	5.5	2.5	
Creatinine				0.71
At or above median	11,124	4.7	2.4	
Less than median	8,871	3.4	1.9	
Heparin at randomization				0.35
Yes	3,566	5.0	3.0	
No	16,512	4.0	2.0	
Revascularization in 9 days				<0.001
Yes	7,372	6.0	4.2	
No	12,706	3.0	1.0	
Catheterization laboratory in center				0.88
Yes	14,028	5.0	2.6	
No	6,050	2.3	1.2	



Проучването Acuity

Съставна крайна точка за нетните клинични резултати

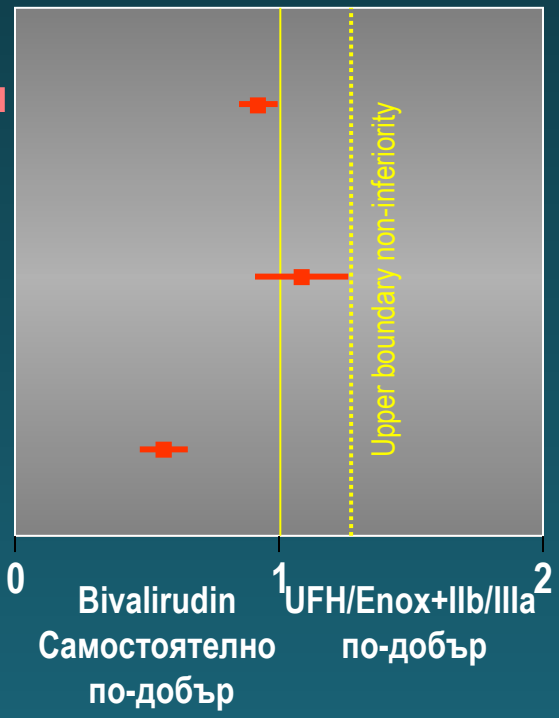


NEJM 2006;355:2203

Acuity – Показатели на първична крайна точка

UFH/Enoxaparin + GPI срещу Bivalirudin самостоятелно

Първична крайна точка	Risk Ratio ± 95% CI	Bival Само-стоятелно	UFH/Enox + IIb/IIIa	RR (95% CI)	P value (non inferior) (superior)
Краен клиничен изход		10.1 %	11.7 %	0.86 (0.77-0.97)	< 0.001 0.015
Исхемични инциденти		7.8 %	7.3 %	1.08 (0.93-1.24)	0.02 0.32
Значимо кървене		3.0 %	5.7 %	0.53 (0.43-0.65)	< 0.001 < 0.001



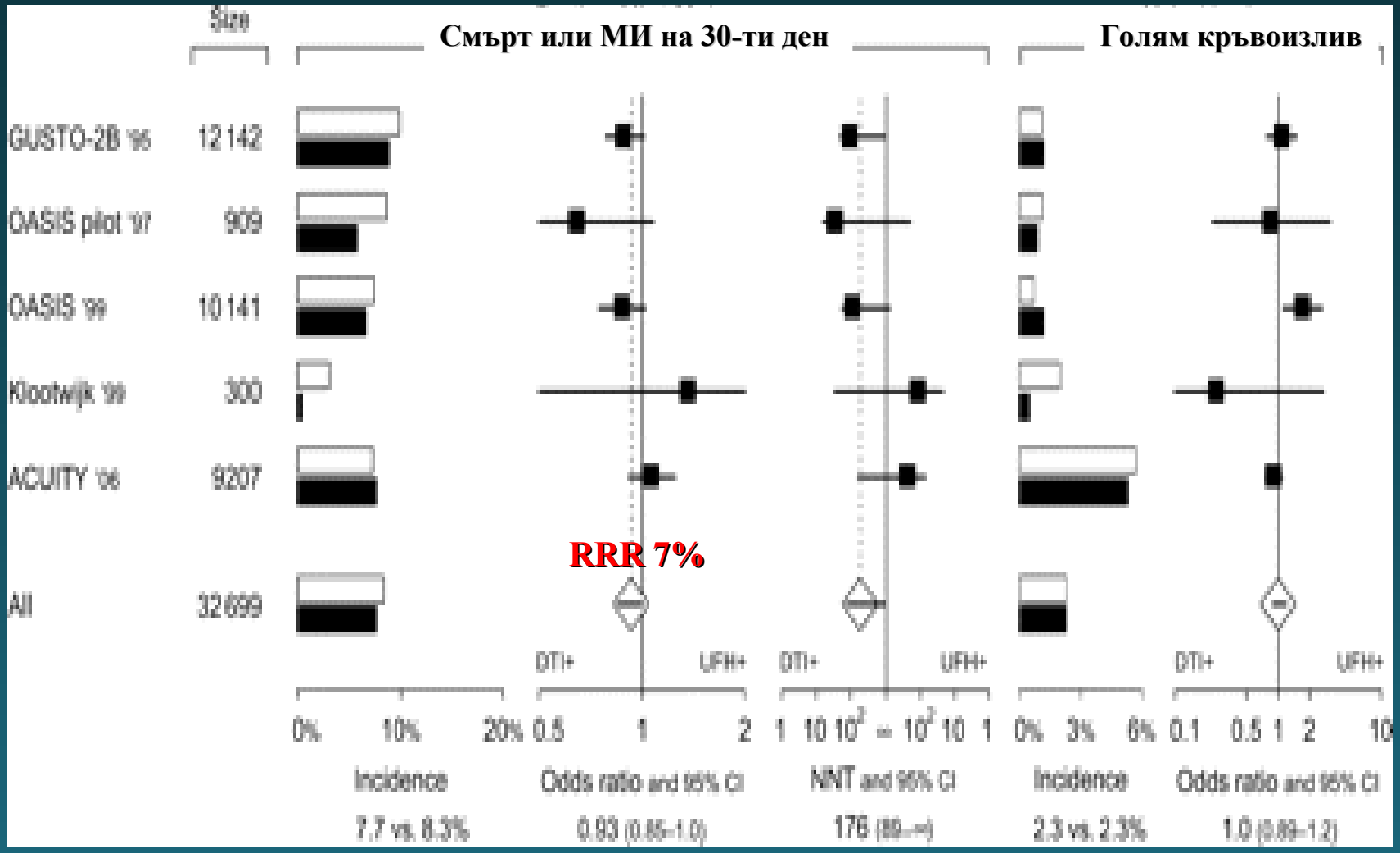
NEJM 2006;355:2203

Преминаване от НФХ/НМХ към Bivalirudin

… данните от няколко наскоро проведени рандомизирани изпитвания, които са включвали целия спектър на ОКС, подкрепят мнението, че преминаването от хепарин към bivalirudin води до намаляване на честотата на кървенето без повишаване на исхемични усложнения.

Eur Heart J Suppl 2009; 11 (suppl C): C13-C18.

Heparin vs нови АК при болни с NSTE-ОКС



European Heart Journal 2007 28(13):1598-1660

Дози на антикоагуланти

- UFH интравенозно болус 60–70 IU/kg (максимум 5000 IU) последвано от инфузия 12–15 IU/kg/h (1000 IU/h максимум), титрирано според aPTT 1.5–2.5 над контролното (50-70 s)
- Fondaparinux 2.5 мг/дневно подкожно
- Enoxaparin 0,75-1 mg/kg два пъти/ дневно подкожно, при GPI – 0,5-0,75 mg/kg
- Dalteparin 120 IU/kg два пъти / дневно подкожно
- Nadroparin 86 IU/kg два пъти / дневно подкожно
- Bivalirudin 0.1 mg/kg болус последвано от 0.25 mg/kg/h

European Heart Journal 2007 28(13):1598-1660

STEMI - антикоагуланти

STEMI - антикоагуланти

При фибринолитично лечение

Антитромбиново лечение	Клас	Ниво на достоверност
Антикоагулантно лечение се прпепоръчва при болни, лекувани с ФЛ, до реваскуларизация (ако се направи) или по време на болничния престой до 8-ми ден.	I	A
•**Enoxaparine -** 30 mg i.v. болус и след 15 min 1 mg/kg s.c. на 12 ч., като първите 2 дози да не надхвърлят 100 mg; при възраст >75 год. без болус, с първа доза s.c. 0,75 mg/kg, но не повече от 75 mg за първите 2 дози; при креатининов клиърънс <30 ml/min дозата s.c. се поставя на 24 ч.	I	A
•**Хепарин -** 60 U/kg i.v. до макс. доза 4000 U, последваана от i.v. инфузия 12 U/kg до максимум 1000 U/h за 24–48 ч. Таргетни нива на aPTT: 50–70 s или 1.5- 2.0 над контролната, да се следи на 3, 6, 12 и 24 ч.	I	C
•**Fondaparinux** – при болни, лекувани със Streptokinase, 2.5 mg i.v. Болус, след което s.c. 2.5 mg веднъж дневно до изписване или 8 дни	IIa	B

EHJ 2012;33:2569-2619

Ефект на нефракциониран хепарин vs без хепарин при болни със STEMI и фибринолиза по време на хоспитализация

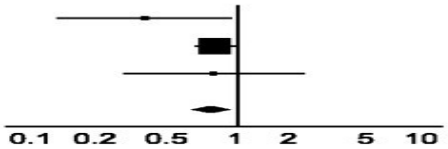
Краен изход	Нефракциониран хепарин	Без хепарин	Odds ratio	95% CI
Реинфаркт (%)	3.5	3.3	1.08	0.58-1.99
Смърт (%)	4.8	4.6	1.04	0.62-1.78
Голям кръвоизлив (%)	4.2	3.4	1.21	0.67-1.78
Малък кръвоизлив (%)	19.6	12.5	1.72	1.22-2.43

Eikelboom JW et al. *Circulation* 2005; 112: 3855-3867.

НМХ vs плацебо: реинфаркти и смъртност по време на хоспитализация, на 7-ми и 30-ти ден

Reinfarction During Hospitalization /At 7 Days

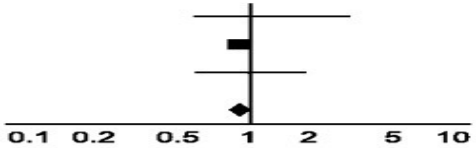
Study	LMWH	Placebo	OR	95% CI
AMI-SK, 2002	5/253	14/243	0.33	0.12 – 0.93
CREATE, 2005	123/7780	162/7790	0.76	0.60 – 0.96
FRAMI, 1997	6/388	8/388	0.75	0.26 – 2.17
Total	**134/8421**	**184/8421**	**0.72**	**0.58 – 0.90**



Favors LMWH Favors placebo

Death During Hospitalization /At 7 Days

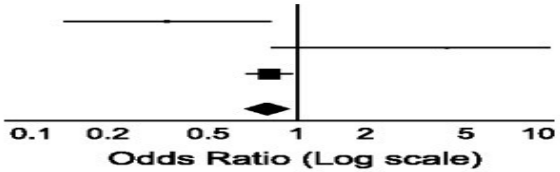
Study	LMWH	Placebo	OR	95% CI
AMI-SK, 2002	13/253	10/243	1.26	0.54 – 2.94
CREATE, 2005	623/7780	697/7790	0.89	0.79 – 0.99
FRAMI, 1997	23/388	23/388	1.00	0.55 – 1.82
Total	**659/8421**	**730/8421**	**0.90**	**0.80 – 0.99**



Favors LMWH Favors placebo

Reinfarction at 30 Days

Study	LMWH	Placebo	OR	95% CI
AMI-SK, 2002	6/253	18/243	0.30	0.12 – 0.78
BIOMACS II, 1999	8/54	2 /47	3.91	0.79 – 19.44
CREATE, 2005	154/7780	199/7790	0.77	0.62 – 0.95
Total	**168/8087**	**219/8080**	**0.76**	**0.62 – 0.93**

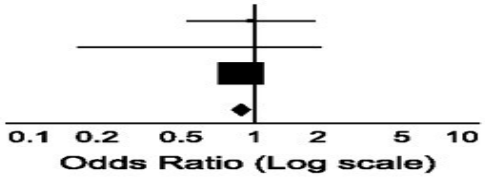


Favors LMWH Favors placebo

RRR 24% (17-38%)

Death at 30 Days

Study	LMWH	Placebo	OR	95% CI
AMI-SK, 2002	17/253	17/243	0.96	0.48 – 1.92
BIOMACS II, 1999	4/54	6/47	0.55	0.14 – 2.07
CREATE, 2005	766/7780	877/7790	0.86	0.78 – 0.95
Total	**787/8087**	**900/8080**	**0.86**	**0.78 – 0.95**



Favors LMWH Favors placebo

RRR 14% (5-22%)

Eikelboom, J. W. et al. Circulation 2005;112:3855-3867

Ефекти на LMWH vs placebo по време на хоспитализация/7 дни

Краен изход	LMWH	Placebo	Odds ratio (95% CI)	NNT
Реинфаркт (%)	1.6	2.2	0.72 (0.58-0.90)	167
Смъртност (%)	7.8	8.7	0.90 (0.80-0.90)	111
Голям кръвоизлив (%)	1.1	0.4	2.70 (1.83-3.99)	143
Интракраниален кръвоизлив (%)	0.3	0.1	2.18 (1.07-4.52)	500

NNT=number needed to treat to prevent one event or produce one bleed

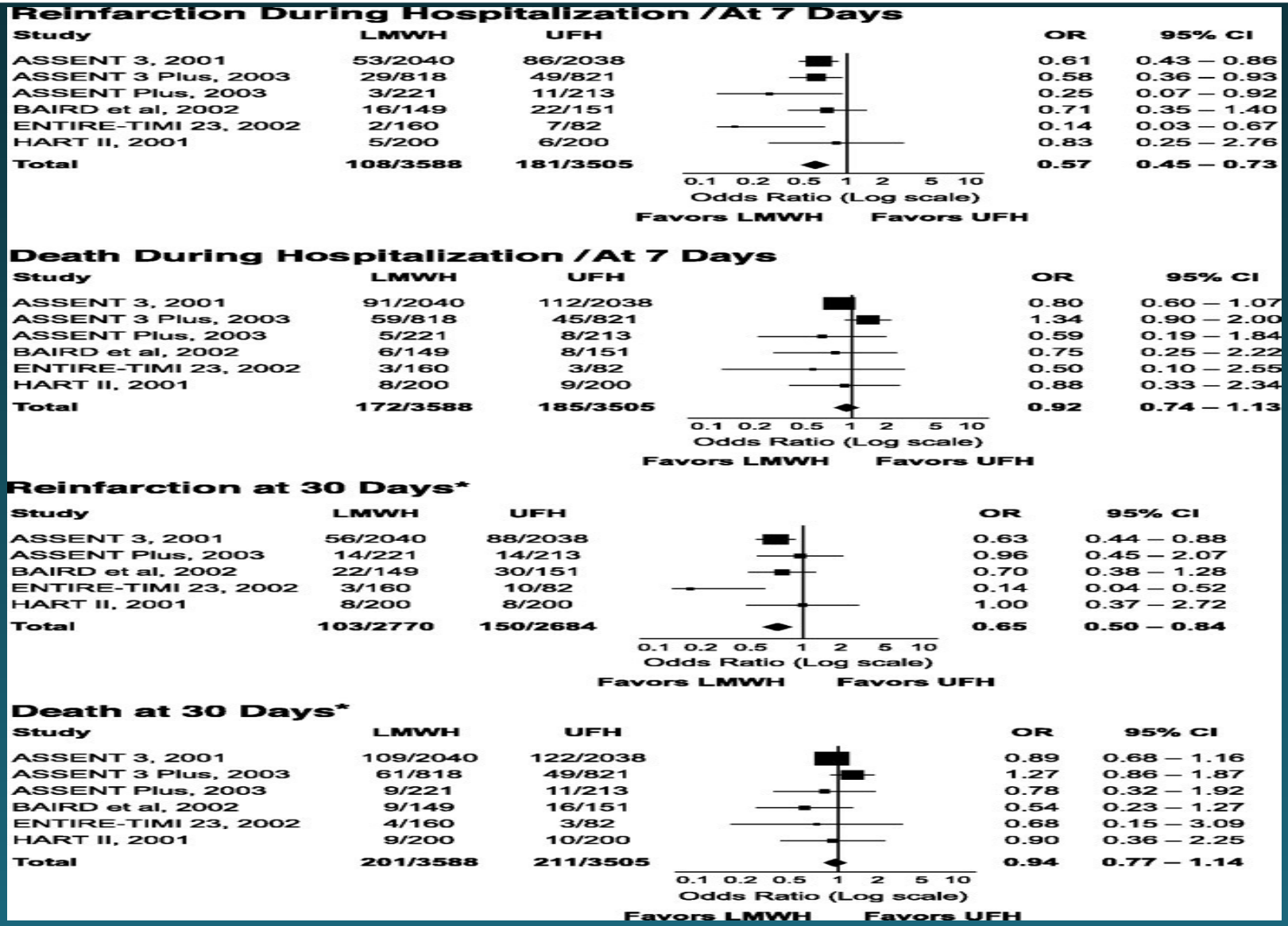
Eikelboom JW et al. *Circulation* 2005; 112: 3855-3867.

Ефекти на LMWH vs UFH по време на хоспитализация/7 дни

Краен изход	LMWH	UFH	Odds ratio	95% CI
Реинфаркт (%)	3.0	5.2	0.57	0.45-0.73
Смъртност (%)	4.8	5.3	0.92	0.74-1.13
Голям кръвоизлив (%)	3.3	2.5	1.30	0.98-1.72
Малък кръвоизлив (%)	22.8	19.4	1.26	1.12-1.43

Eikelboom JW et al. *Circulation* 2005; 112: 3855-3867.

НМХ vs НФХ: реинфаркти и смъртност по време на хоспитализация, на 7-ми и 30-ти ден

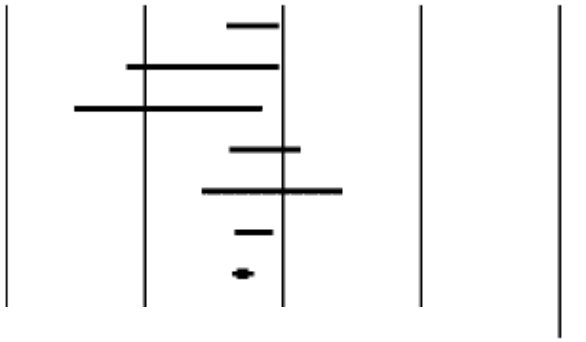


Eikelboom, J. W. et al. Circulation 2005;112:3855-3867

LMWH vs UFH и МИ след 7 дни

Model	Study name	Statistics for each study				Events / total	
		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	*p*-value	Group-A	Group-B
	ASSENT 3 Plus, 2003	0.594	0.379	0.931	0.023	29 / 818	49 / 821
	ASSENT Plus, 2003	0.263	0.074	0.929	0.038	3 / 221	11 / 213
	ENTIRE TIMI 23, 2002	0.146	0.031	0.689	0.015	2 / 160	7 / 82
	Baird et al, 2002	0.737	0.403	1.347	0.321	16 / 149	22 / 151
	HART II, 2001	0.833	0.259	2.686	0.760	5 / 200	6 / 200
	ASSENT 3, 2001	0.616	0.440	0.862	0.005	53 / 2040	86 / 2038
	EXTRACT TIMI 25 , 2006	0.517	0.433	0.617	0.000	181 / 10256	349 / 10223
Fixe		0.545	0.473	0.627	0.000		

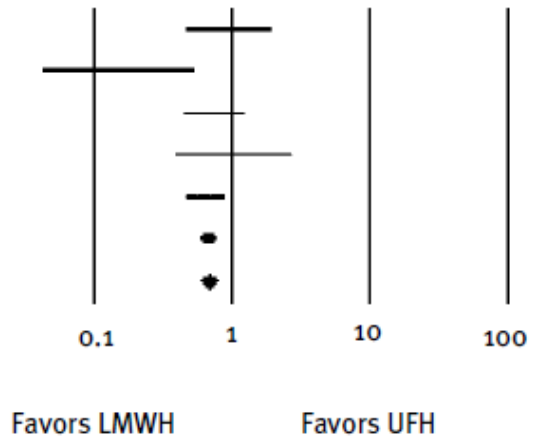
Risk ratio and 95% CI



Clin Cardiol. 2009;32(7):358-364.

LMWH vs UFH и МИ след 30 дни

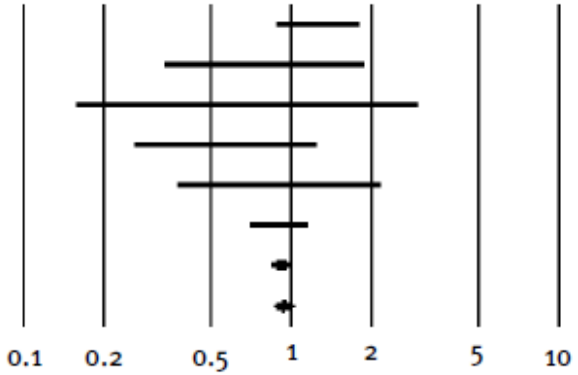
Model	Study name	Statistics for each study				Events / total	
		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	*p*-value	Group-A	Group-B
	ASSENT Plus, 2003	0.964	0.471	1.973	0.920	14 / 221	14 / 213
	ENTIRE TIMI 23, 2002	0.154	0.044	0.543	0.004	3 / 160	10 / 82
	Baird et al, 2002	0.743	0.450	1.227	0.246	22 / 149	30 / 151
	HART II, 2001	1.000	0.383	2.612	1.000	8 / 200	8 / 200
	ASSENT 3, 2001	0.636	0.457	0.884	0.007	56 / 2040	88 / 2038
	EXTRACT TIMI 25 , 2006	0.673	0.584	0.775	0.000	309 / 10256	458 / 10223
Fixed		0.673	0.596	0.761	0.000		

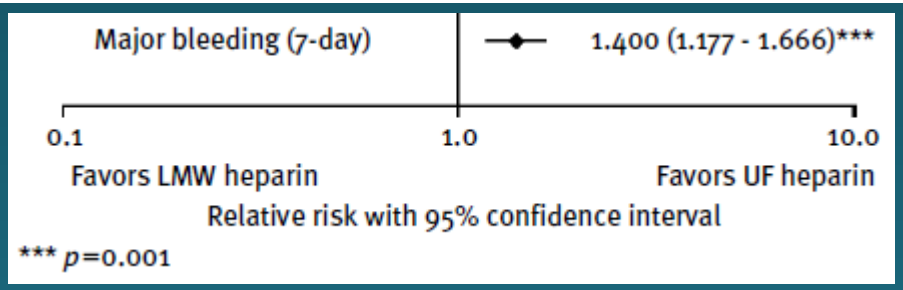


Clin Cardiol. 2009;32(7):358-364.

LMWH vs UFH: смъртност и големи кръвоизливи след 7 дни

Model	Study name	Statistics for each study: Risk ratio	Lower limit	Upper limit	*p*-value	Events / total: Group-A	Group-B
	ASSENT 3 Plus, 2003	1.316	0.904	1.916	0.152	59 / 818	45 / 821
	ASSENT Plus, 2003	0.602	0.200	1.812	0.367	5 / 221	8 / 213
	ENTIRE TIMI 23, 2002	0.513	0.106	2.483	0.406	3 / 160	3 / 82
	Baird et al, 2002	0.760	0.270	2.138	0.603	6 / 149	8 / 151
	HART II, 2001	0.889	0.350	2.257	0.804	8 / 200	9 / 200
	ASSENT 3, 2001	0.812	0.620	1.063	0.130	91 / 2040	112 / 2038
	EXTRACT TIMI 25 , 2006	0.921	0.824	1.030	0.149	559 / 10256	605 / 10223
Fixed		0.921	0.835	1.016	0.099		

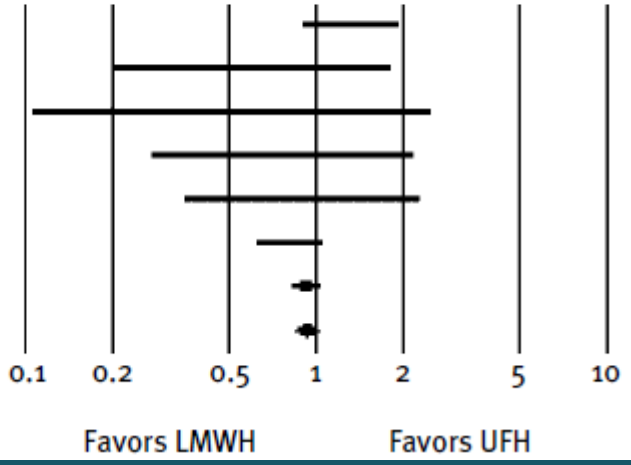




Clin Cardiol. 2009;32(7):358-364.

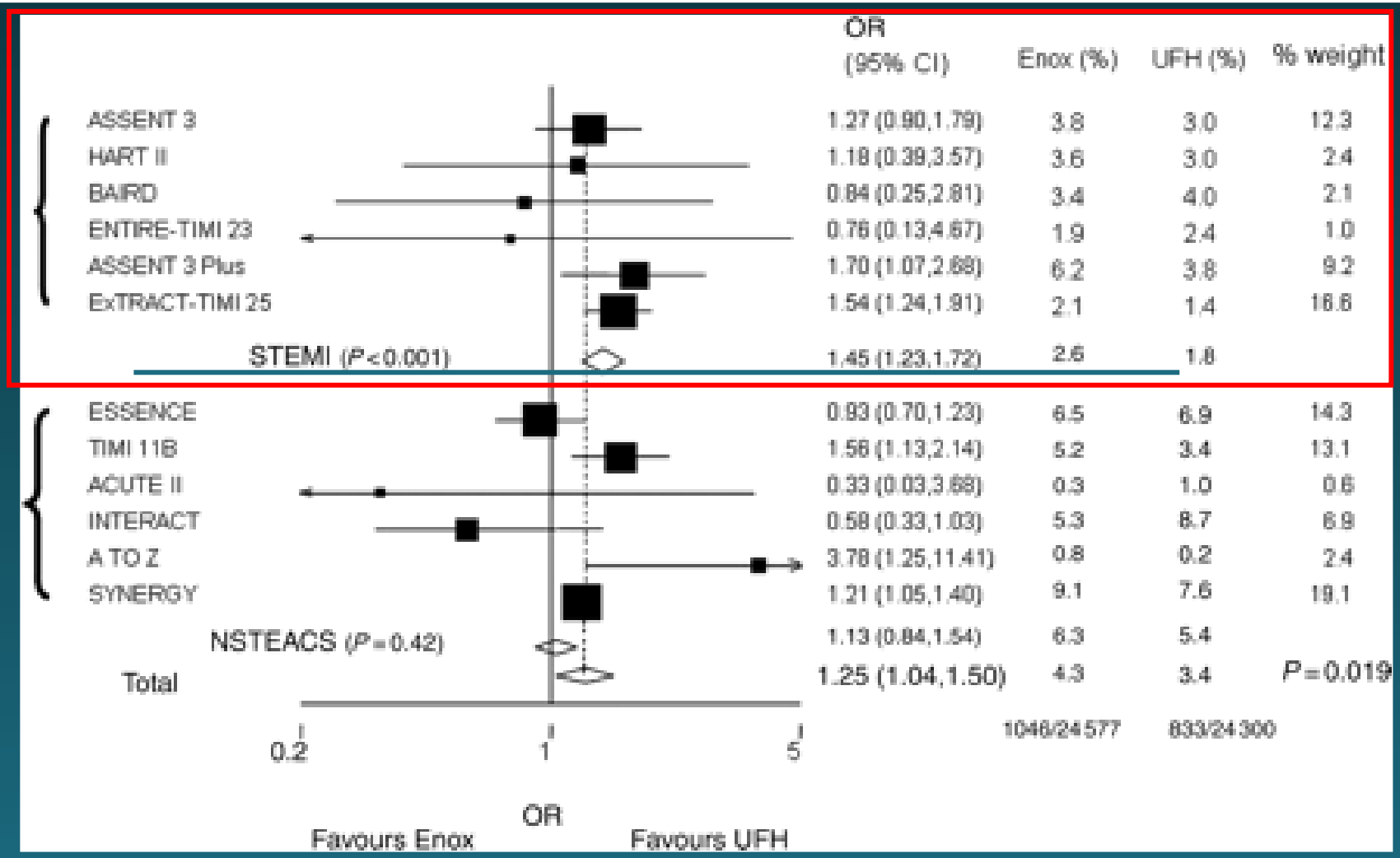
LMWH vs UFH и смъртност след 30 дни

Model	Study name	Statistics for each study				Events / total	
		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	*p*-value	Group-A	Group-B
	ASSENT 3 Plus, 2003	1.249	0.869	1.797	0.230	61 / 818	49 / 821
	ASSENT Plus, 2003	0.789	0.33	1.865	0.589	9 / 221	11 / 213
	ENTIRE TIMI 23, 2002	0.683	0.157	2.981	0.612	4 / 160	3 / 82
	Baird et al, 2002	0.570	0.260	1.249	0.160	9 / 149	16 / 151
	HART II, 2001	0.900	0.374	2.168	0.814	9 / 200	10 / 200
	ASSENT 3, 2001	0.893	0.694	1.147	0.375	109 / 2040	122 / 2038
	EXTRACT TIMI 25 , 2006	0.923	0.836	1.018	0.108	708 / 10256	765 / 10223
Fixed		0.927	0.849	1.011	0.088		



Clin Cardiol. 2009;32(7):358-364.

Сравнение на Enoxaparine и НФХ
30-дневна честота на големи кръвоизливи

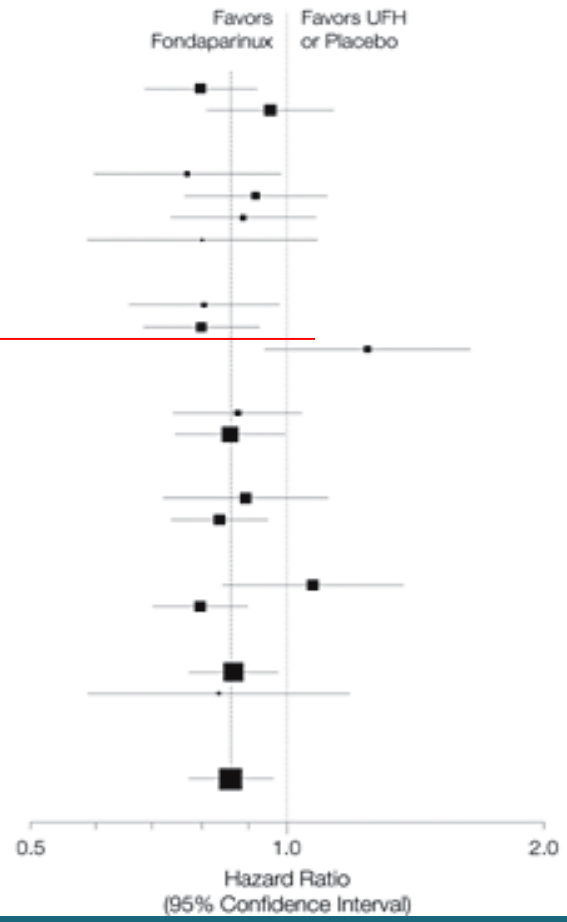


E H J 2007 28(17):2077-2086

FONDAPARINUX

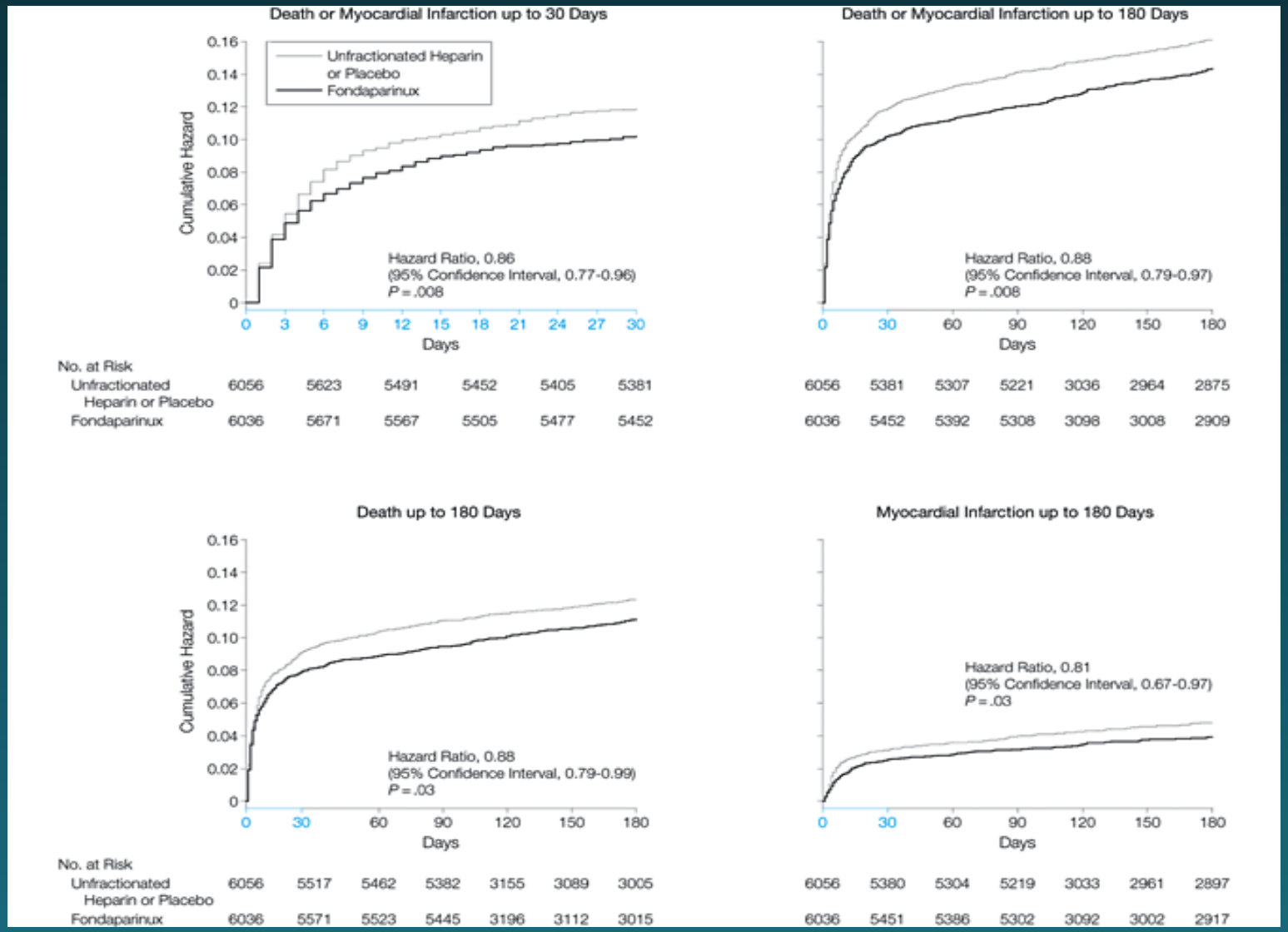
OASIS 6

Characteristic	No. of Patients	No. (%) of Patients With Events: UFH or Placebo	No. (%) of Patients With Events: Fondaparinux	Interaction *P* Value
Stratum				
UFH Not Indicated	5658	396 (14.0)	317 (11.2)	.10
UFH Indicated	6434	281 (8.7)	268 (8.3)	
Time From Onset to Randomization, h				
<3	3008	141 (9.5)	110 (7.2)	.77
3 to <6	4300	224 (10.3)	203 (9.6)	
6 to <12	3290	218 (13.3)	196 (11.9)	
≥12	1460	92 (12.5)	73 (10.1)	
Initial Reperfusion Therapy				
None	2867	212 (15.1)	178 (12.2)	.04
Thrombolytic	5436	372 (13.6)	293 (10.9)	
Primary PCI	3789	93 (4.9)	114 (6.0)	
Sex				
Female	3345	287 (16.9)	246 (15.0)	.87
Male	8746	390 (9.0)	339 (7.7)	
Age, y				
<62	5980	170 (5.6)	149 (5.1)	.58
≥62	6106	507 (16.8)	436 (14.1)	
GRACE Score				
<112	5958	130 (4.3)	136 (4.6)	.03
≥112	6134	547 (18.0)	449 (14.5)	
Prerandomization UFH				
No	10304	609 (11.8)	527 (10.3)	.82
Yes	1787	68 (7.7)	58 (6.4)	
Overall	**12092**	677 (11.2)	585 (9.7)	



The OASIS-6 Trial Group*, JAMA 2006;295:1519-1530.

OASIS 6: Честота на МИ и смъртност



The OASIS-6 Trial Group*, JAMA 2006;295:1519-1530.

OASIS 6: Резултати в Stratum 2 в зависимост от наличие на първична PCI (n=3768) или фибринолиза (n = 2666)

Table 6. Results in Stratum 2 Based on Whether Patients Underwent Primary PCI (n = 3768) or Not (n = 2666)*

	No. (%) of Patients		Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	*P* Value	*P* Value for Interaction
	Unfractionated Heparin	Fondaparinux			
9 Days					
Death or reinfarction					
No primary PCI	145 (10.9)	127 (9.5)	0.87 (0.69-1.10)	.25	.46
Primary PCI	78 (4.1)	78 (4.2)	1.01 (0.74-1.38)	.96	
Death					
No primary PCI	113 (8.5)	106 (7.9)	0.94 (0.72-1.22)	.62	.74
Primary PCI	60 (3.2)	60 (3.2)	1.01 (0.70-1.44)	.97	
Reinfarction					
No primary PCI	43 (3.4)	24 (1.9)	0.55 (0.34-0.91)	.02	.17
Primary PCI	21 (1.1)	20 (1.1)	0.96 (0.52-1.77)	.90	
30 Days					
Death or reinfarction					
No primary PCI	184 (13.8)	153 (11.5)	0.82 (0.66-1.02)	.08	.03
Primary PCI	97 (5.1)	115 (6.1)	1.20 (0.91-1.57)	.19	
Death					
No primary PCI	145 (10.9)	128 (9.6)	0.88 (0.69-1.12)	.29	.17
Primary PCI	74 (3.9)	85 (4.5)	1.16 (0.85-1.58)	.36	
Reinfarction					
No primary PCI	54 (4.3)	33 (2.6)	0.60 (0.39-0.93)	.02	.03
Primary PCI	29 (1.6)	36 (2.0)	1.25 (0.77-2.05)	.36	
Study end (90-180 days)					
Death or reinfarction					
No primary PCI	245 (19.0)	193 (14.9)	0.77 (0.64-0.93)	.008	.04
Primary PCI	143 (8.2)	150 (8.5)	1.06 (0.84-1.33)	.61	
Death					
No primary PCI	195 (15.1)	155 (11.9)	0.79 (0.64-0.97)	.03	.11
Primary PCI	104 (5.9)	107 (6.1)	1.04 (0.79-1.36)	.79	
Reinfarction					
No primary PCI	75 (6.5)	47 (4.0)	0.61 (0.43-0.88)	.009	.06
Primary PCI	53 (3.2)	53 (3.2)	1.01 (0.69-1.48)	.95	

Abbreviation: PCI, percutaneous coronary intervention.
*Includes all primary PCIs in hospital not only for index myocardial infarction.

The OASIS-6 Trial Group*, JAMA 2006;295:1519-1530.

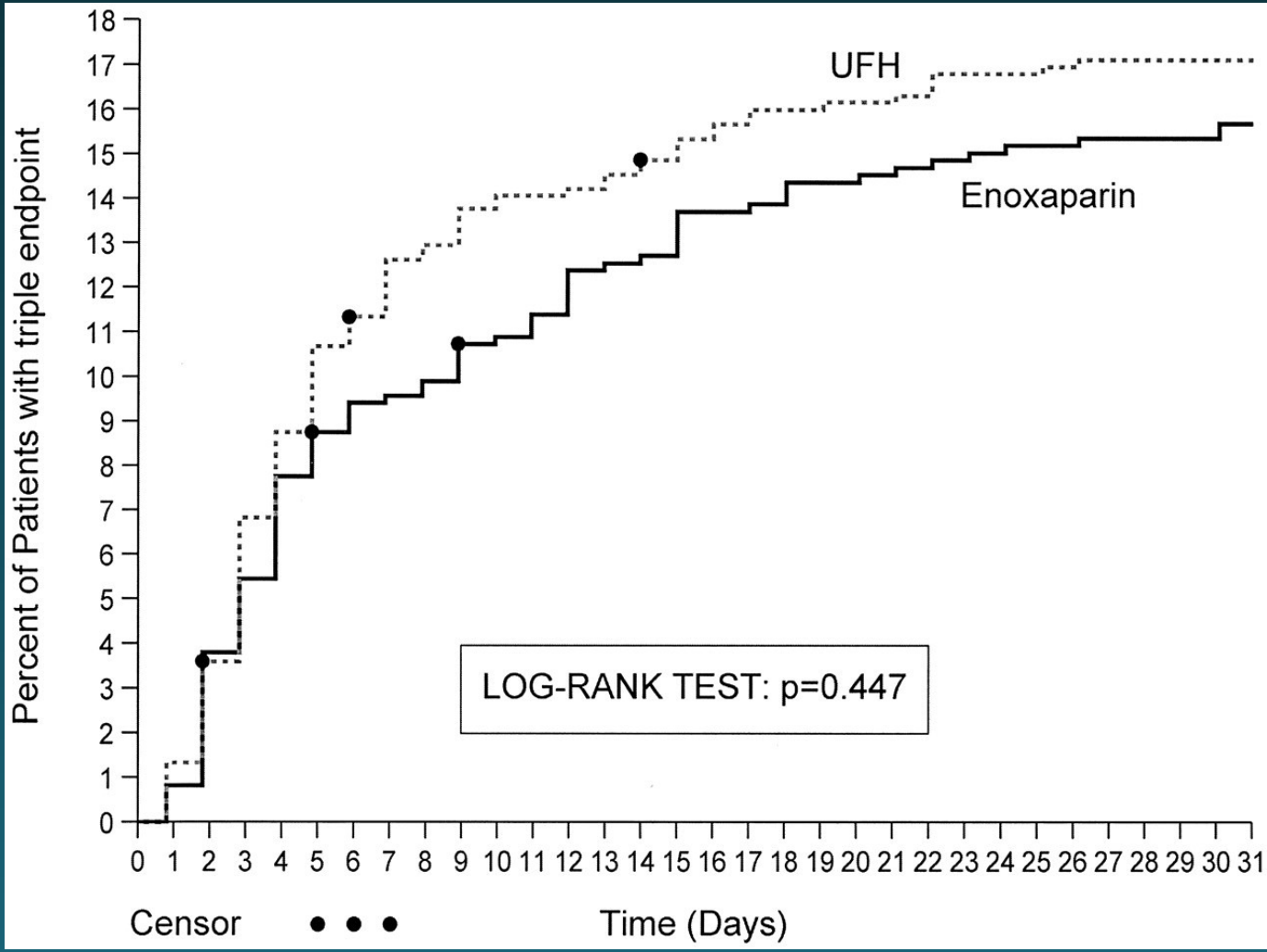
STEMI - антикоагуланти

Без реперфузия

Антитромбиново лечение	Клас	Ниво на достоверност
Fondaparinux i.v. болус, последван от доза s.c. 24 ч. по-късно или	I	B
•При липса на fondaparinux**: Enoxaparine** i.v. болус и след 15 min първата доза s.c.; при възраст>75 год. без болус и с редуцирана първа доза s.c. или	I	B
• **Хепарин** i.v. болус според теглото, последвана от i.v. инфузия според теглото	I	B

EHJ 2008;29:2909-2945

TETAMI: смърт, МИ или рекурентна ангина на 30 ден (enoxaparin vs. НФХ) N = 1,224



Cohen, M. et al. J Am Coll Cardiol 2003;42:1348-1356

ТЕТАМІ

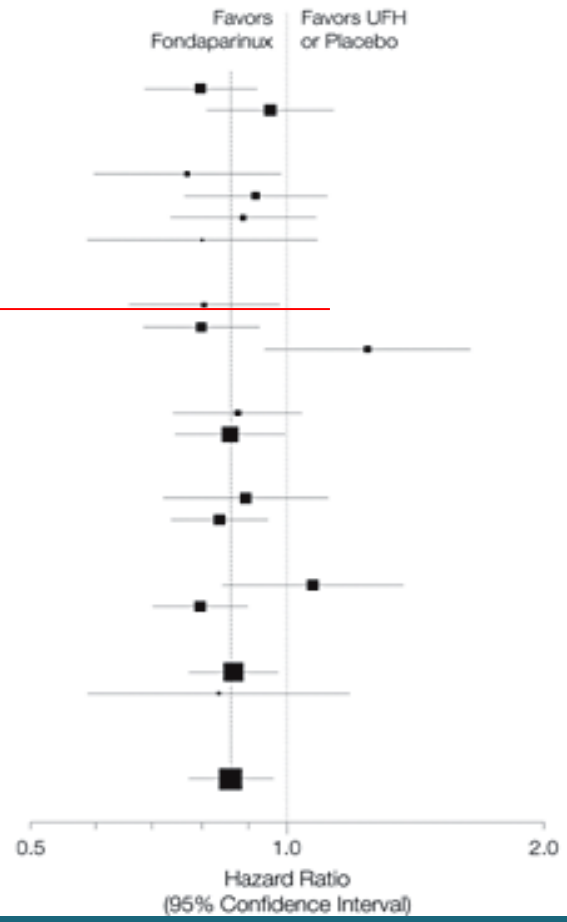
	Всичко болни (N = 1,224)	Enoxaparin (n = 604)	НФХ (n = 620)	Odds Ratio (95% CI)
Първична цел за ефикасност (тройна крайна цел)	202 (16.5%)	95 (15.7%)	107 (17.3%)	0.89 (0.66–1.21)
Вторична цел за ефикасност (двойна крайна целт)	105 (8.6%)	52 (8.6%)	53 (8.5%)	1.01 (0.68–1.50)
Смърт	83 (6.8%)	42 (7.0%)	41 (6.6%)	
МИ	33 (2.7%)	15 (2.5%)	18 (2.9%)	
Рецидивираща ангина	108 (8.8%)	49 (8.1%)	59 (9.5%)	
Поне една реваскуларизационна процедура	344 (28.1%)	157 (26.0%)	187 (30.2%)	
Поне една PCI	264 (21.6%)	116 (19.2%)	148 (23.4%)	
Поне една PCI на лечение	27 (2.2%)	12 (2.0%)	15 (2.4%)	
Поне един АКБ	81 (6.6%)	41 (6.8%)	40 (6.5%)	

Cohen, M. et al. J Am Coll Cardiol 2003;42:1348-56

FONDAPARINUX

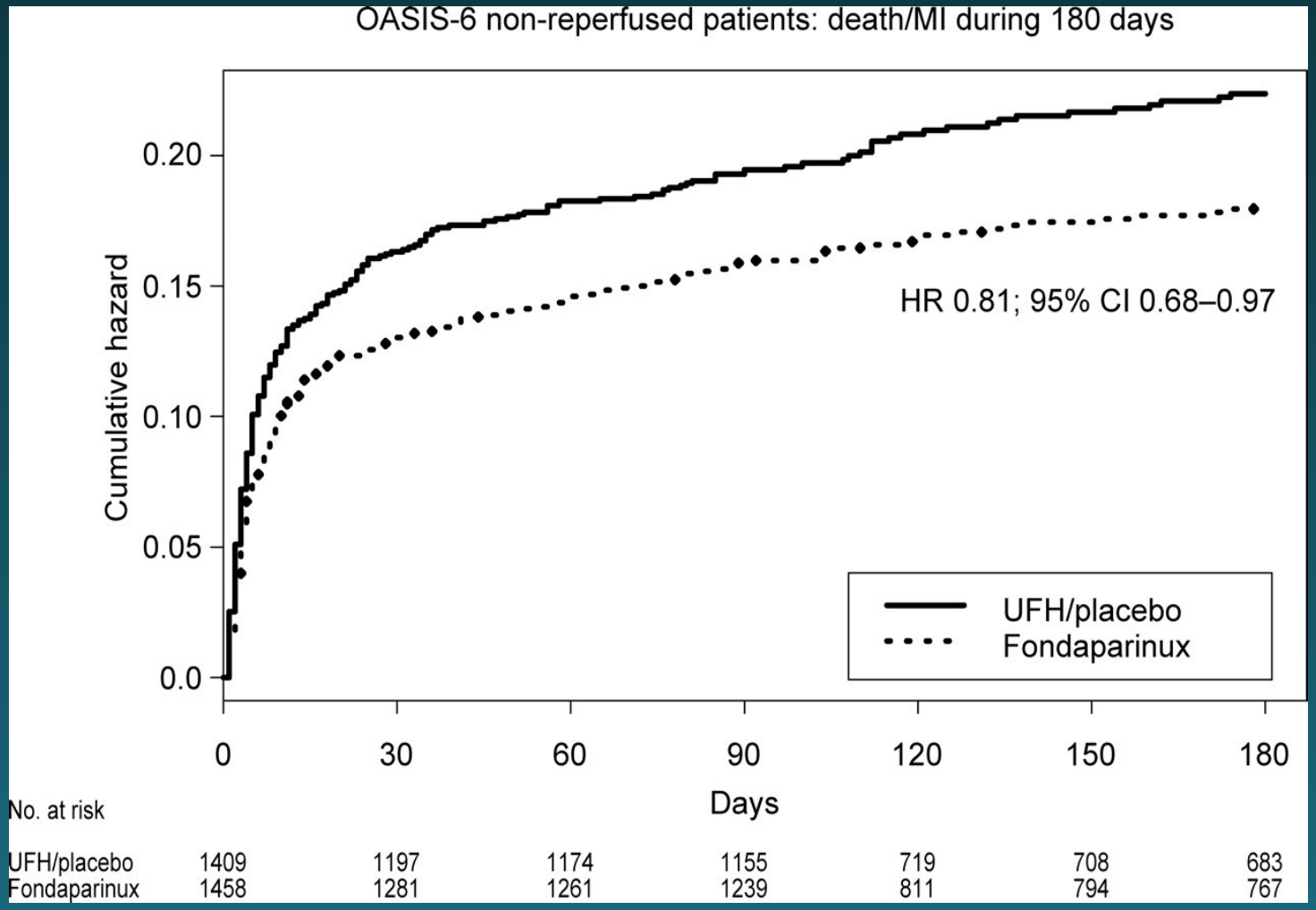
OASIS 6

Characteristic	No. of Patients	No. (%) of Patients With Events: UFH or Placebo	No. (%) of Patients With Events: Fondaparinux	Interaction *P* Value
Stratum				
UFH Not Indicated	5658	396 (14.0)	317 (11.2)	.10
UFH Indicated	6434	281 (8.7)	268 (8.3)	
Time From Onset to Randomization, h				
<3	3008	141 (9.5)	110 (7.2)	.77
3 to <6	4300	224 (10.3)	203 (9.6)	
6 to <12	3290	218 (13.3)	196 (11.9)	
≥12	1460	92 (12.5)	73 (10.1)	
Initial Reperfusion Therapy				
None	2867	212 (15.1)	178 (12.2)	.04
Thrombolytic	5436	372 (13.6)	293 (10.9)	
Primary PCI	3789	93 (4.9)	114 (6.0)	
Sex				
Female	3345	287 (16.9)	246 (15.0)	.87
Male	8746	390 (9.0)	339 (7.7)	
Age, y				
<62	5980	170 (5.6)	149 (5.1)	.58
≥62	6106	507 (16.8)	436 (14.1)	
GRACE Score				
<112	5958	130 (4.3)	136 (4.6)	.03
≥112	6134	547 (18.0)	449 (14.5)	
Prerandomization UFH				
No	10304	609 (11.8)	527 (10.3)	.82
Yes	1787	68 (7.7)	58 (6.4)	
Overall	**12092**	677 (11.2)	585 (9.7)	



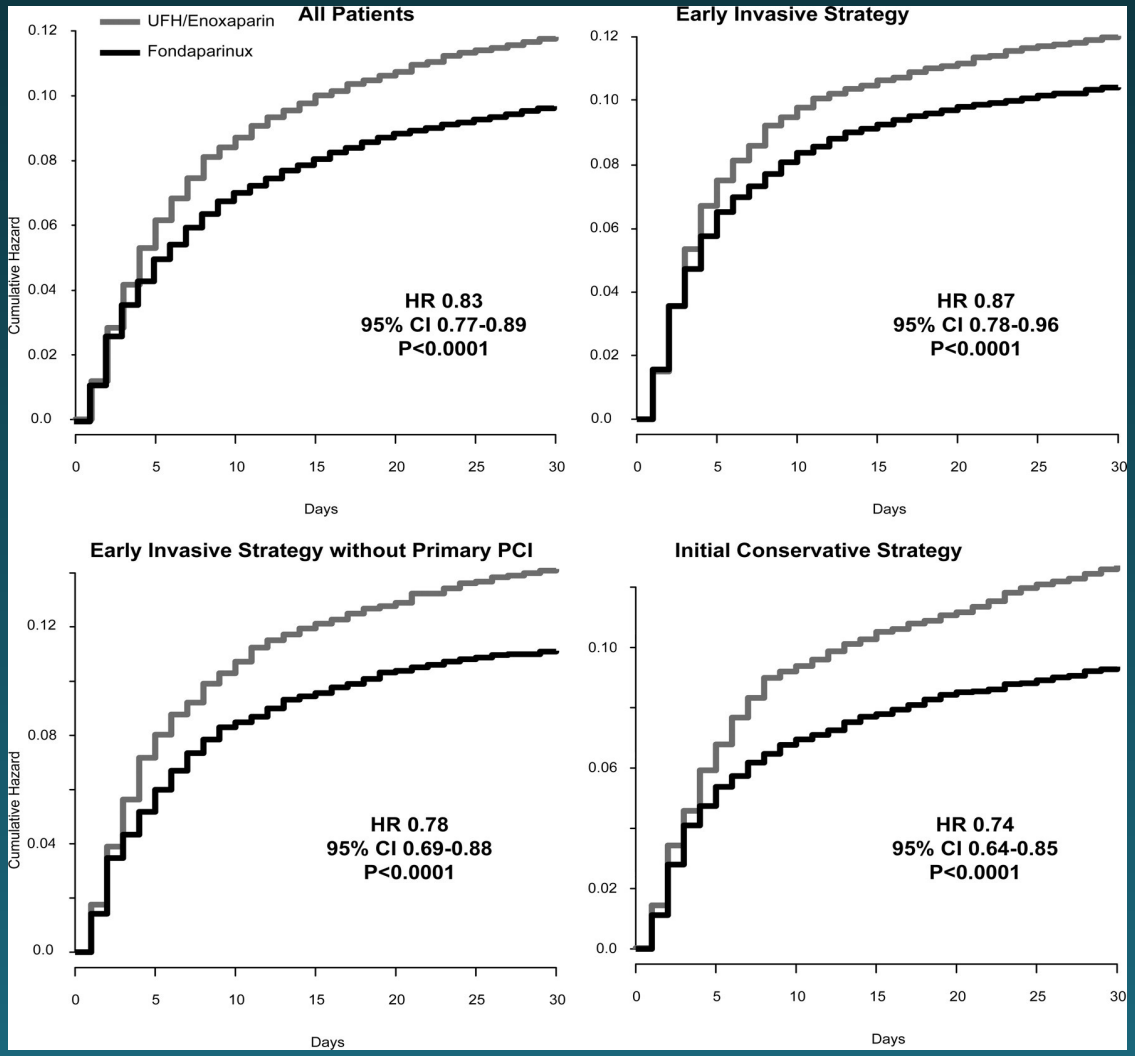
The OASIS-6 Trial Group*, JAMA 2006;295:1519-1530.

OASIS 6: Kaplan-Meier криви за смъртност или МИ при групите на fondaparinux и контролна



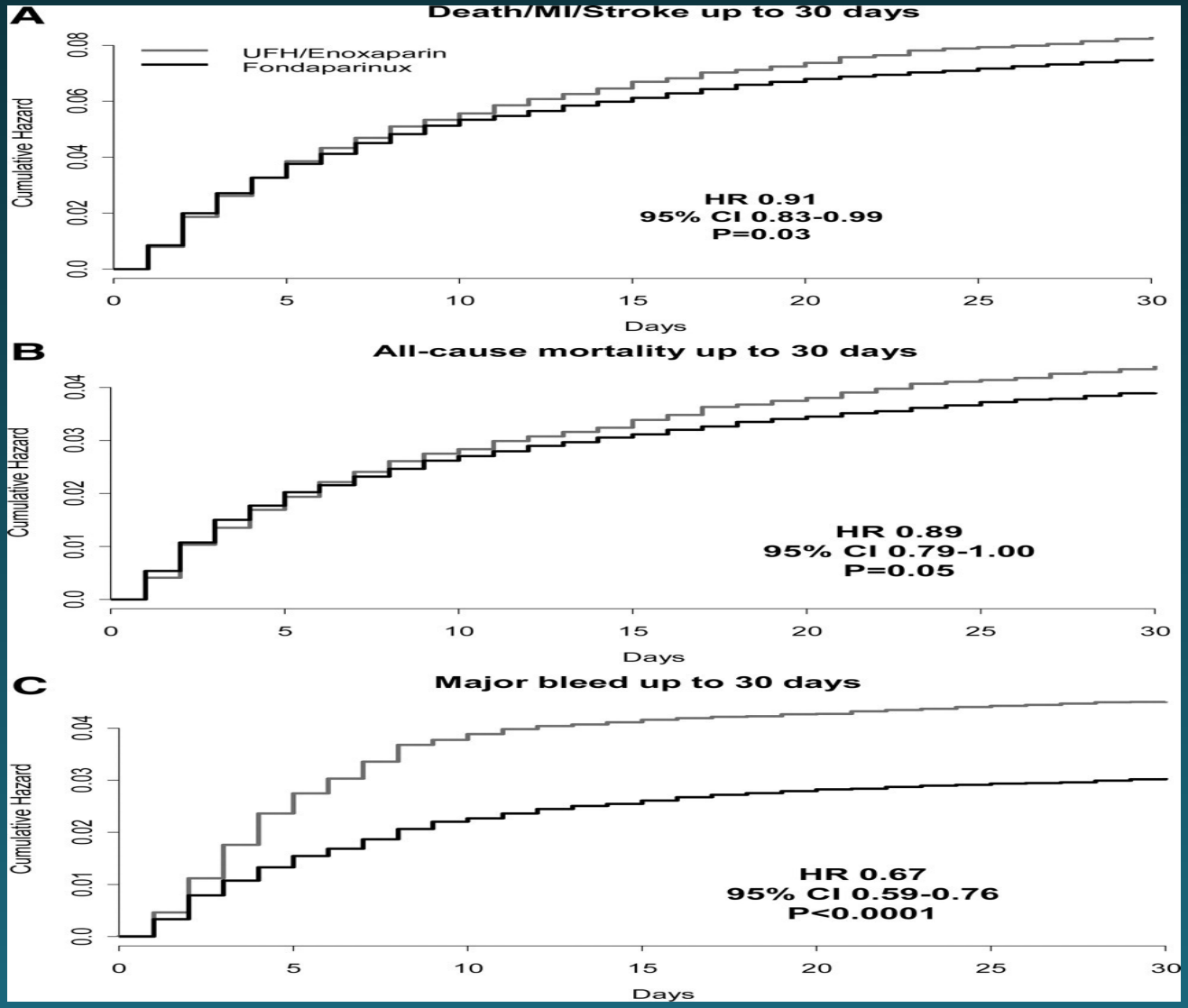
Oldgren, J. et al. Eur Heart J 2008 29:315-323;

OASIS 5 и 6: Нетен клиничен ефект (смърт, МИ, моз.инсулт или голямо кървене) на 30-ти ден според стратегия на поведение



Mehta, S. R. et al. Circulation 2008;118:2038-2046

OASIS 5 и 6:ефикасност на fondaparinux vs heparin (НМХ или enoxaparin) до 30 ден



Mehta, S. R. et al. Circulation 2008;118:2038-2046

ОАК при ОКС

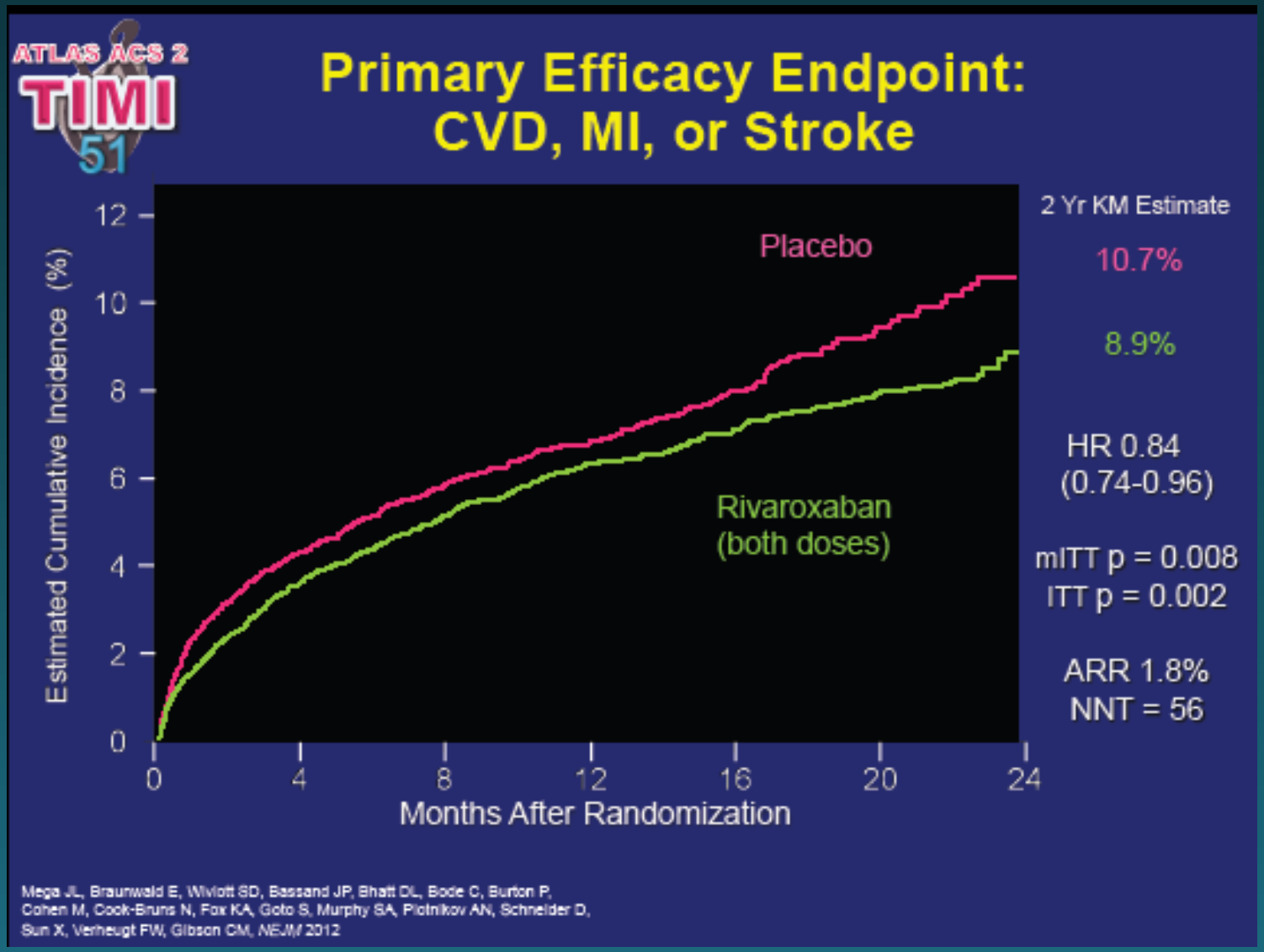
Риск от кървене спрямо Aspirin – Датски регистър за ОКС, подгрупа без ПКИ, 90 дни след изписване за ОКС

Медикамент/комбинация	Adjusted hazard ratio	95% CI
Clopidogrel	1.27	1.01–1.60
VKA	1.16	0.87–1.55
Aspirin/clopidogrel	1.48	1.24–1.76
Aspirin/VKA	1.87	1.52–2.30
VKA/clopidogrel	3.26	1.94–5.46
VKA/clopidogrel/aspirin	4.90	3.38-7.10

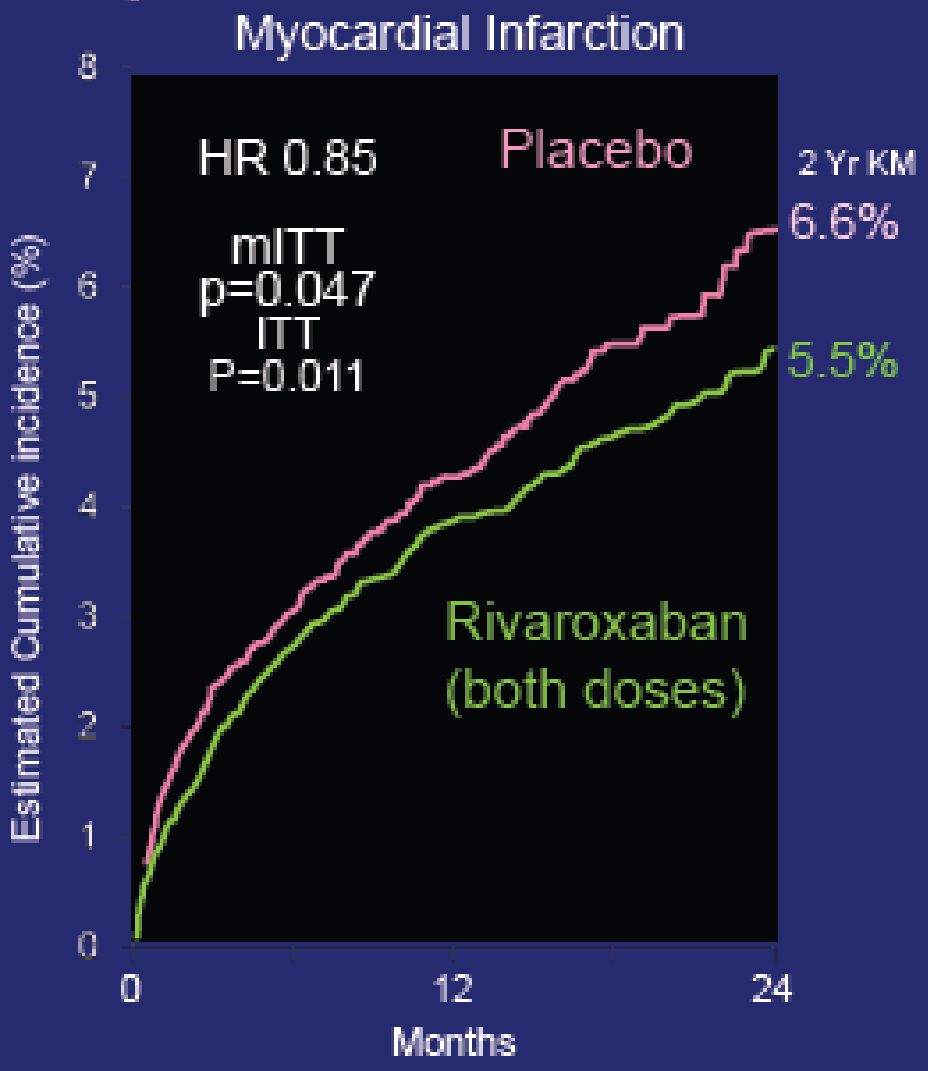
VKA=vitamin K antagonist

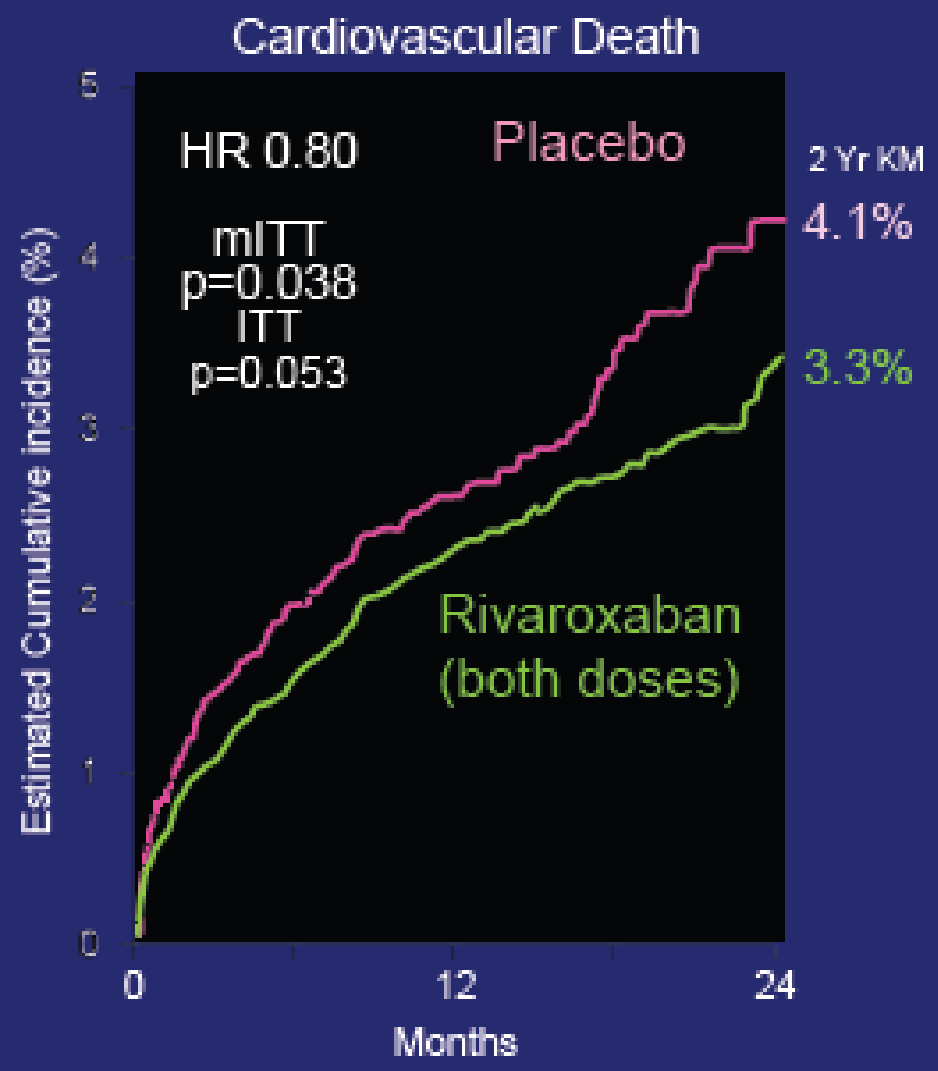
Sørensen R et al. *Lancet* 2009; 374:1967-1974

Нови антикоагуланти
Rivaroxaban 60% PCI или CABG



Components of the Endpoint

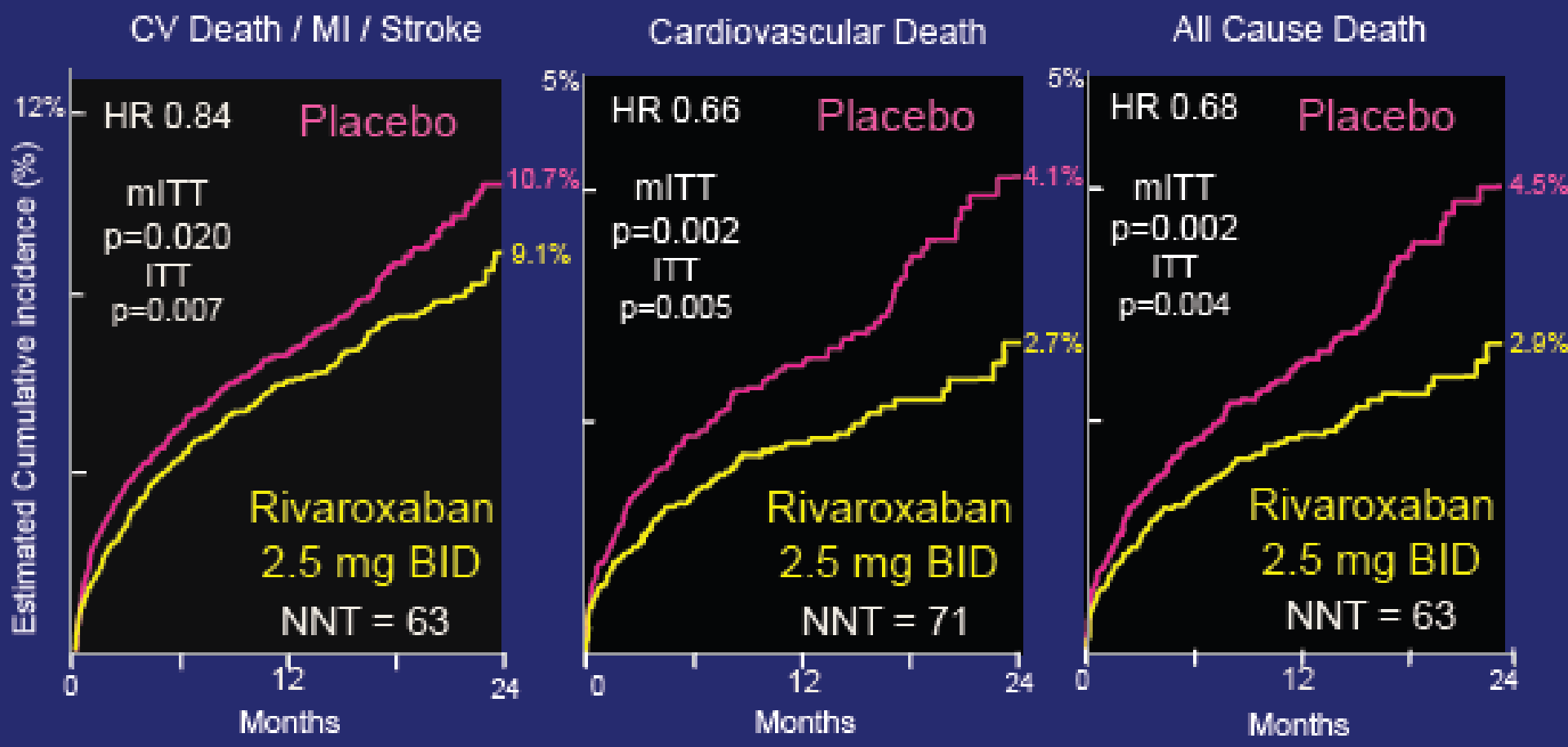




Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, *NEJM* 2012

ATLAS ACS 2 TIMI 51

Efficacy Endpoints: Very Low Dose 2.5 mg BID



Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, *NEJM* 2012

Сравнение на ефекта на Apixaban и Rivaroxaban при ОКС

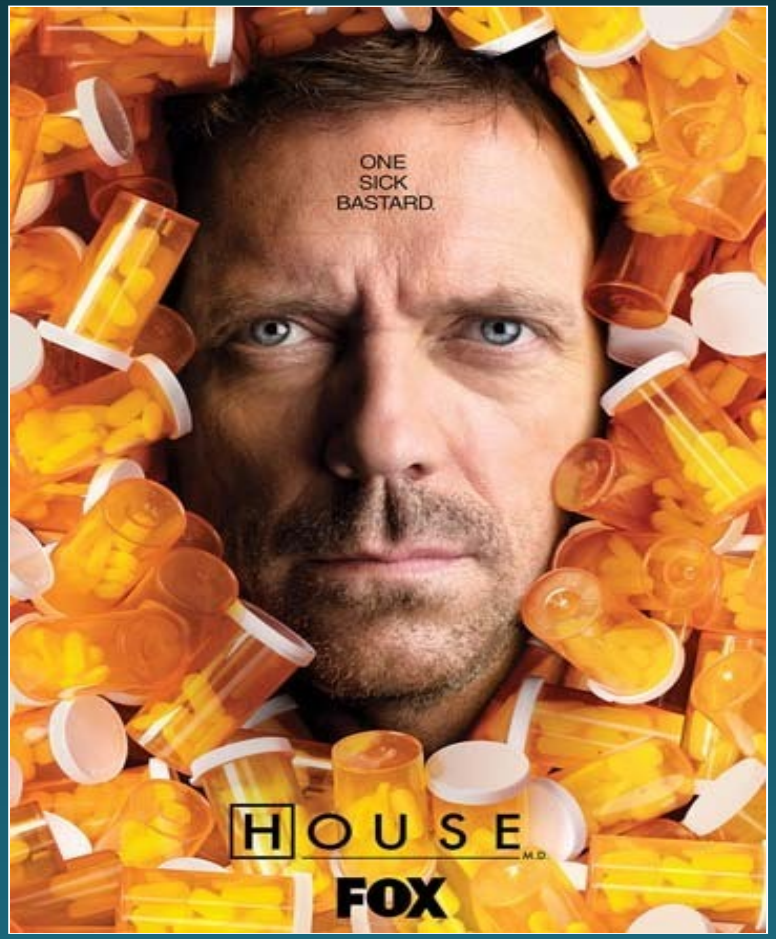
HR (95% CI)

Първична цел	APPRAISE-2	ATLAS		
	Apixaban 5 mg	Riva 2.5 mg	Riva 5 mg	Riva общо
Ефикасност				
СС смъртност	0.96 (0.73–1.25)	0.66 (0.51–0.86)	0.94 (0.75–1.20)	0.80 (0.65–0.99)
МИ	0.93 (0.76–1.14)	0.90 (0.75–1.09)	0.79 (0.65–0.97)	0.85 (0.72–1.00)
Исх. моз. инсулт	0.68 (0.40–1.15)	0.89 (0.55–1.45)	1.05 (0.65–1.68)	0.97 (0.66–1.47)
Безопасност				
ИКХ	4.06 (1.15–14.38)	2.83 (1.02–7.86)	3.74 (1.39–10.07)	3.28 (1.28–8.42)
Фатално кървене	NA	0.67 (0.24–1.89)	1.72 (0.75–3.92)	1.19 (0.54–2-59)

J Am Coll Cardiol 2012; 59:1413–25

STEMI - антикоагуланти

Дългосрочно антикоагулантно лечение

Антикоагулантно лечение	Клас	Ниво на достоверност
•При наличие на тромб в ЛК да се назначи антикоагулантно лечение минимум за 3 месеца	IIa	B
• При болни с ясни индикации за оралнаи антикоагуланти (напр. ПМ с CHA2DS2-VASc ≥2 или механични клапни протези), орални антикоагуланти трябва да се прилагат в допълнение към антитромбоцитното лечение.	I	C
•Ако болните изисква тройна антитромботична терапия, обединяваща DAPT и OAC, напр. поради поставен стент и задължителна индикация за OAC, продължителността на двойната антиагрегантна терапия трябва да се намали, за да се намали рискът от кървене	I	C
•При избрани болни, които получават aspirin и clopidogrel, ниска доза rivaroxaban (2.5 mg два пъти дневно) може да се има предвид, ако болните са с нисък риск от кървене	IIb	B

Благодаря за вниманието!