

DAPT v akutní fázi AKS - máme nové poznatky ?

R. Rokyta

Kardiologická klinika, FN a LF Plzeň



Předléčení pacienta s AKS

- léčba před znalostí koronární anatomie

- **AKS s STE**
- **AKS bez STE**

- **antitrombotická léčba**
- oxygenoterapie
- opiáty
- betablokátory
- statiny



Ruptura plátu/eroze
s okluzivním trombem



Ruptura plátu/eroze
s neokluzivním trombem



Ateroskleróza a nepochměr mezi
dodávkou/potřebou kyslíku



Vazospasmus nebo koronární
mikrovaskulární dysfunkce



Neaterosklerotická
koronární disekce



Samostatný nepochměr
zásobení/potřeby kyslíku



Předléčení antitrombotiky



PRO:

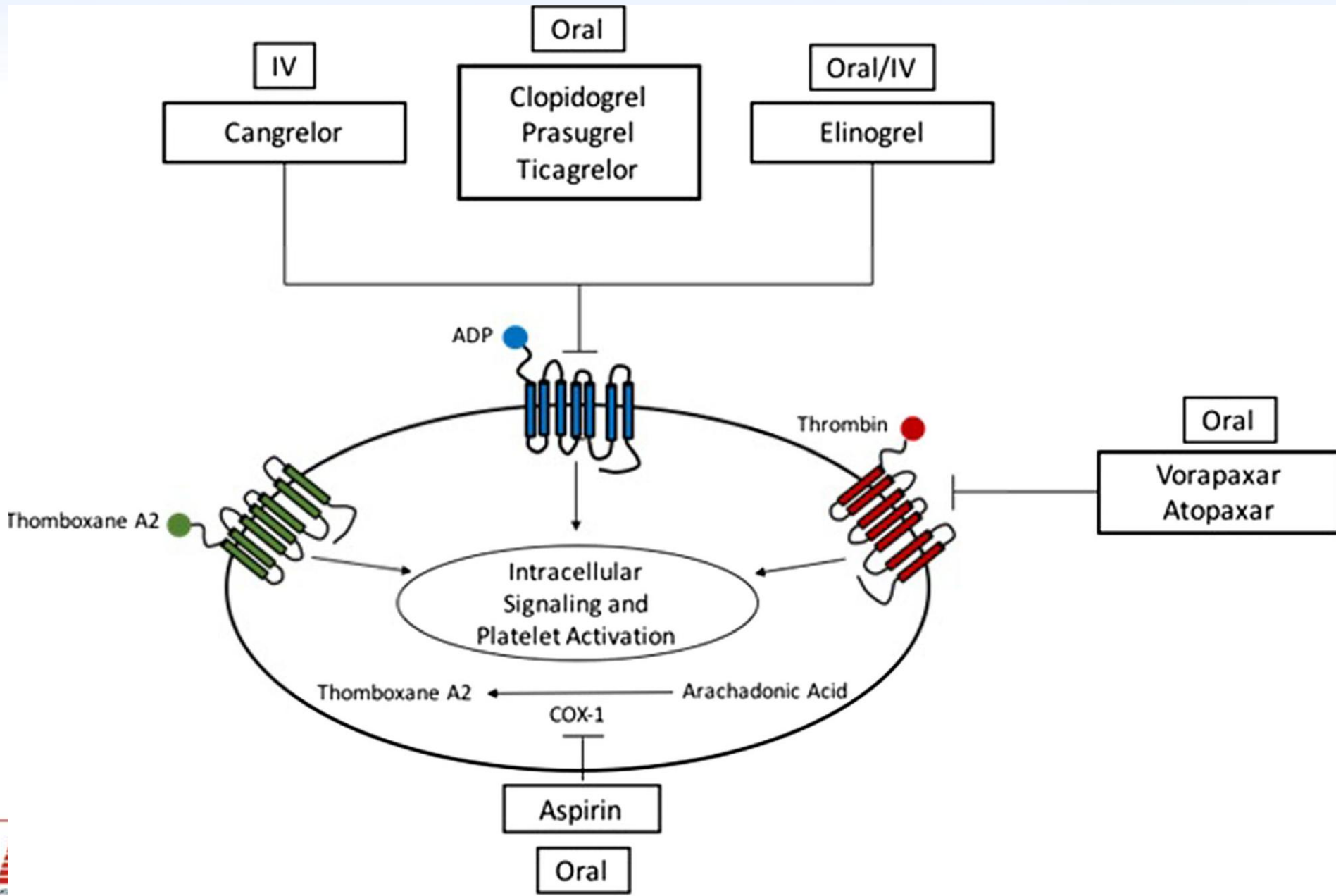
- redukce progrese ruptury plátu
- lepší flow v IRA
- redukce ischemických příhod (periprocedurální IM, trombóza ve stentu, reokluze IRA)

PROTI:

- zvýšené riziko krvácení (periprocedurální, CABG)
- prodloužení hospitalizace pac. indikovaných k CABG
- jiná dg. (disekce aorty, akutní perikarditida, akutní cholecystitida)



Antiagregancia



ACCOAST - design studie

NSTEMI + Troponin ≥ 1.5 krát zvýšen
Clopidogrel naivní či na dlouhodobé léčbě clopidogrelem 75 mg

Randomizace 1:1
Dvojitě zaslepeno

n~4100 (řízeno počtem příh)

Prasugrel 30 mg

Placebo

CABG
či
farmakologická terapie
(prasugrel ukončen)

**Koronární
Angiografie**

**Koronární
Angiografie**

CABG
či farmakolo
terapie
(žádný pras

Prasugrel 30 mg

Prasugrel 60 mg

PCI

PCI

Prasugrel 10 mg či 5 mg (dle váhy a věku) na 30 dní

Primární cíl: KV úmrtí, CMP, urgent. revaskularizace, nutnost GP IIb/IIIa, v 7 dne

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

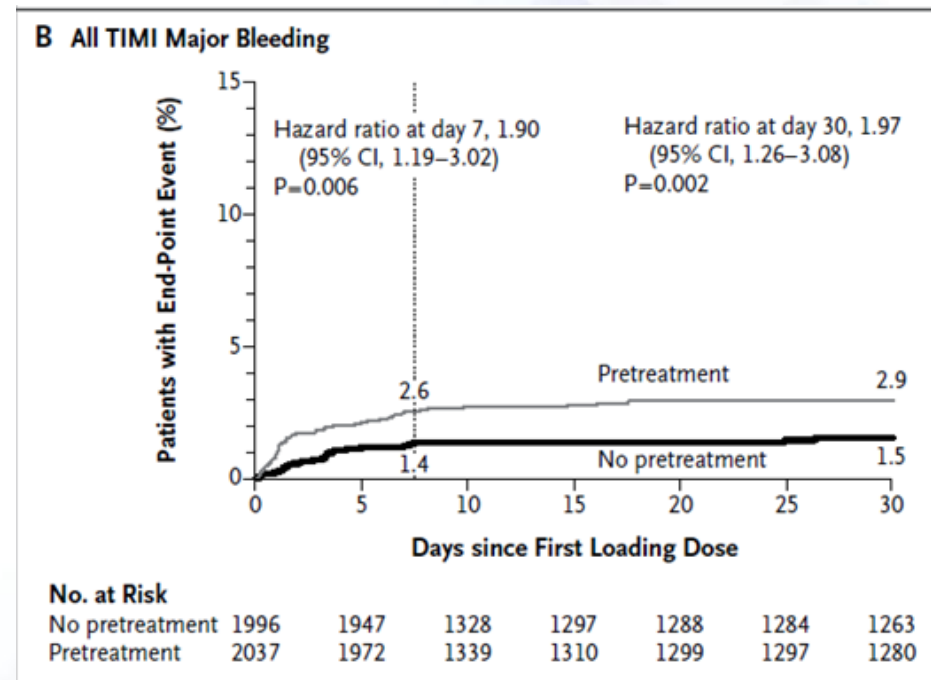
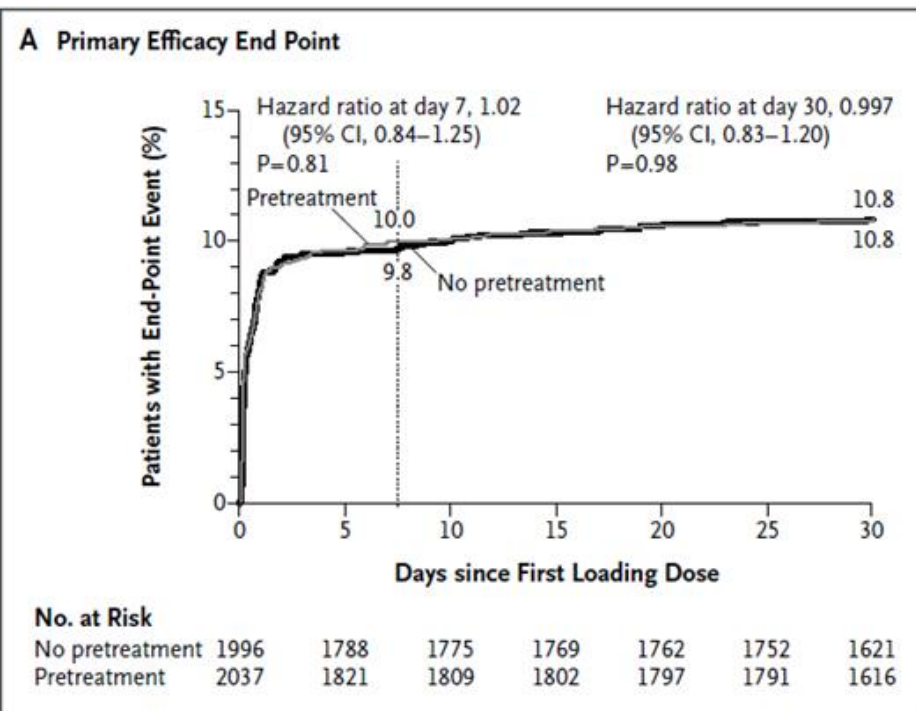
ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 12, 2013

VOL. 369 NO. 11

Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes

Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Leonardo Bolognese, M.D., Dariusz Dudek, M.D., Ph.D., Patrick Goldstein, M.D.,



Primary EP: CV death, MI, stroke, urgent revasc, GP IIb/IIIa bailout (7 days)

Comparison of Prasugrel and Ticagrelor Loading Doses in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients

RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) Primary PCI Study

Guido Parodi, MD, PhD, Renato Valenti, MD, Benedetta Bellandi, MD, Angela Migliorini, MD,

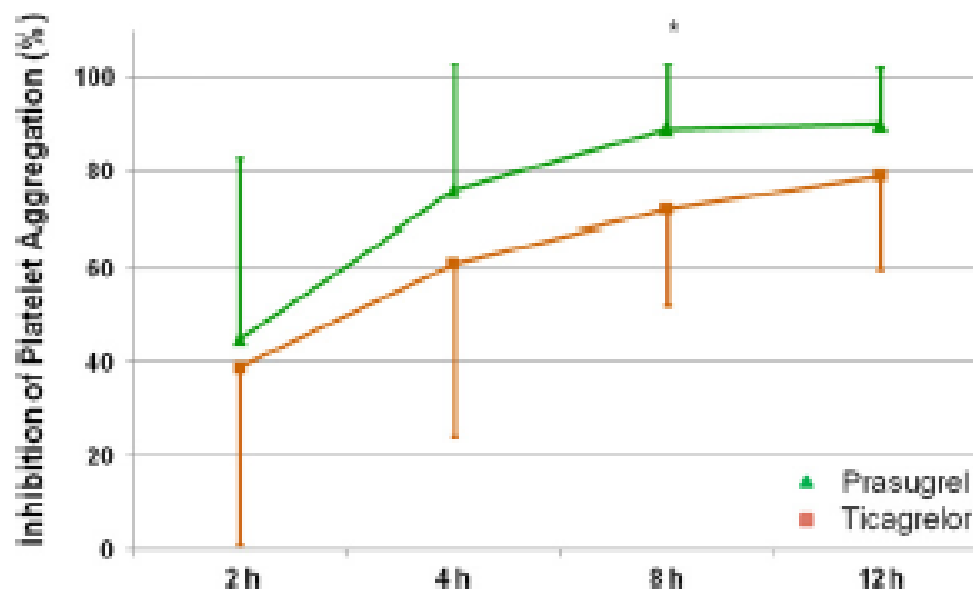


Figure 4 Inhibition of Platelet Aggregation Over Time

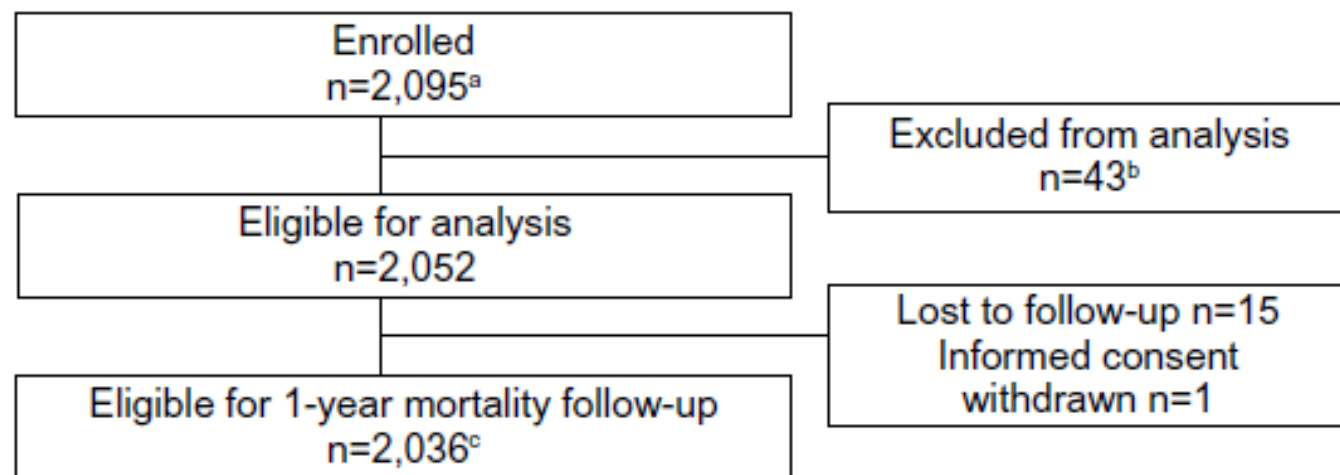
Inhibition of platelet aggregation by VerifyNow at 2, 4, 8, and 12 h after drug loading dose in patients with prasugrel (triangles) and ticagrelor (squares).

*p < 0.01 versus ticagrelor.



Mortality in primary angioplasty patients starting antiplatelet therapy with prehospital prasugrel or clopidogrel: a 1-year follow-up from the European MULTIPRAC Registry

Goldstein P et al. *Vascular Health and Risk Management* 2016;12 143–151



Prasugrel n=824 (40.5%)	Clopidogrel n=425 (20.9%)	Switch from C to P n=544 (26.7%)	Other n=243 (11.9%)
Died in-hospital =4 Discharged =820 Died after discharge =9	Died in-hospital =3 Discharged =422 Died after discharge =18	Died in-hospital =1 Discharged =543 Died after discharge =3	Died in-hospital =2 Discharged =241 Died after discharge =9

Mortality in primary angioplasty patients starting antiplatelet therapy with prehospital prasugrel or clopidogrel: a 1-year follow-up from the European MULTIPRAC Registry

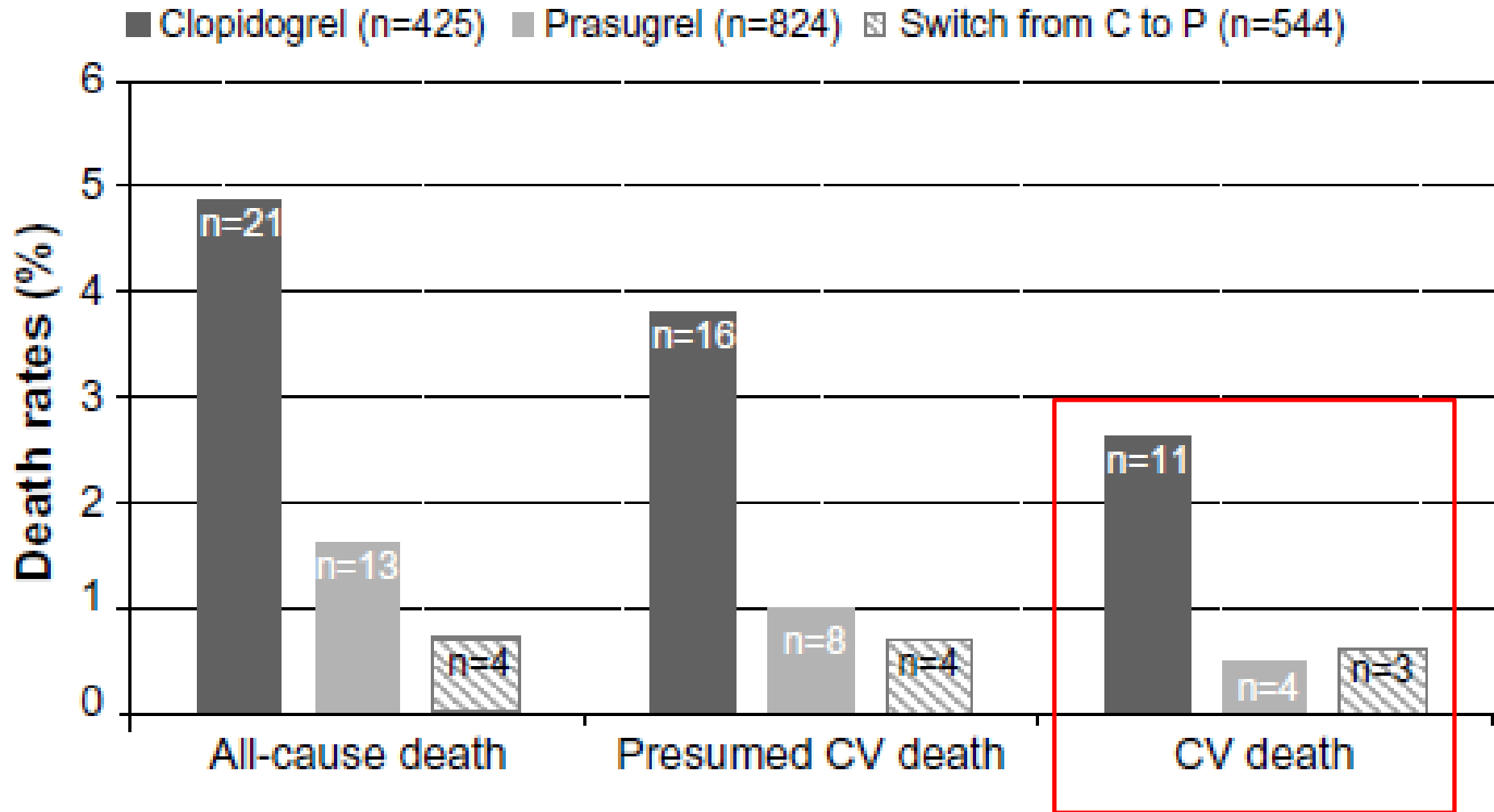


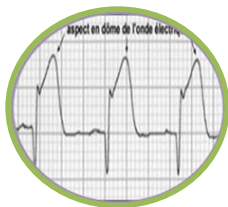
Figure 2 Death rates from hospital admission through 1 year.

ORIGINAL ARTICLE

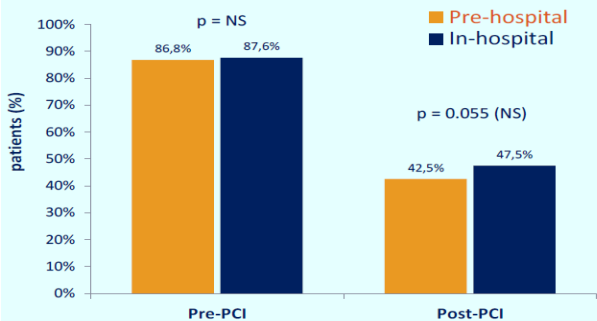
Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Arnoud W. van 't Hof, M.D., Ph.D.,

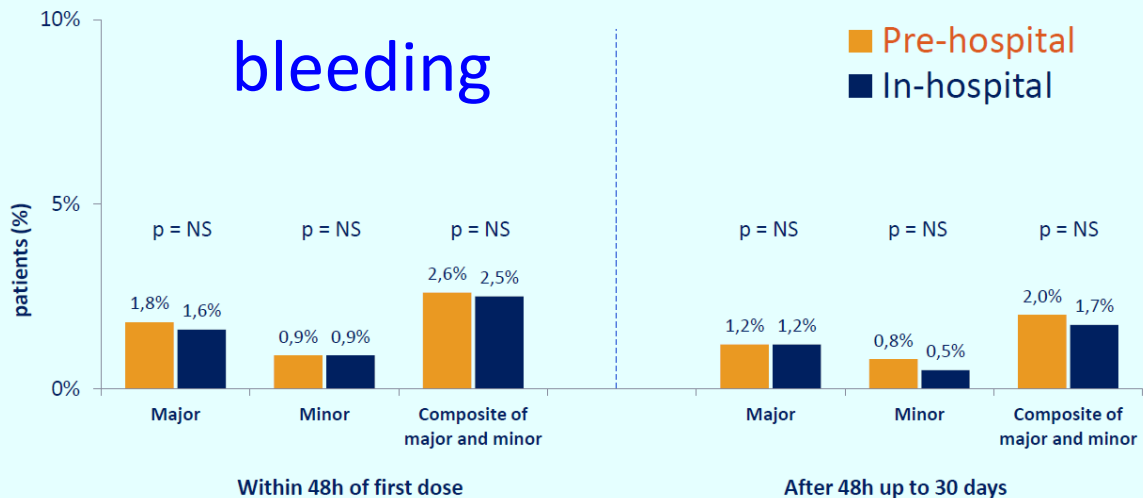
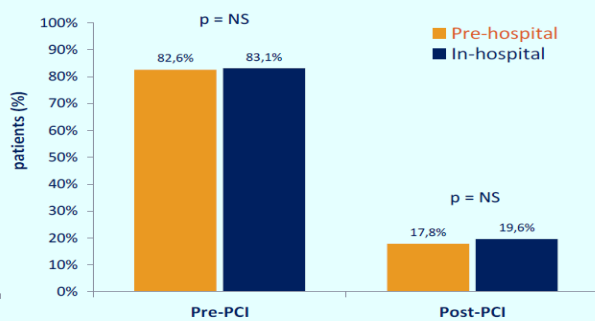
- srovnání „přednemocničního“ a „nemocničního“ podání ticagreloru (180mg)
- 1870 pacientů se STEMI před pPCI



1st Co-primary endpoint
No ST-segment resolution ($\geq 70\%$)



2nd Co-primary endpoint
No TIMI 3 flow in infarct-related artery



ORIGINAL ARTICLE

Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Arnoud W. van 't Hof, M.D., Ph.D.,

Předhospitalizační podání ticagreloru:

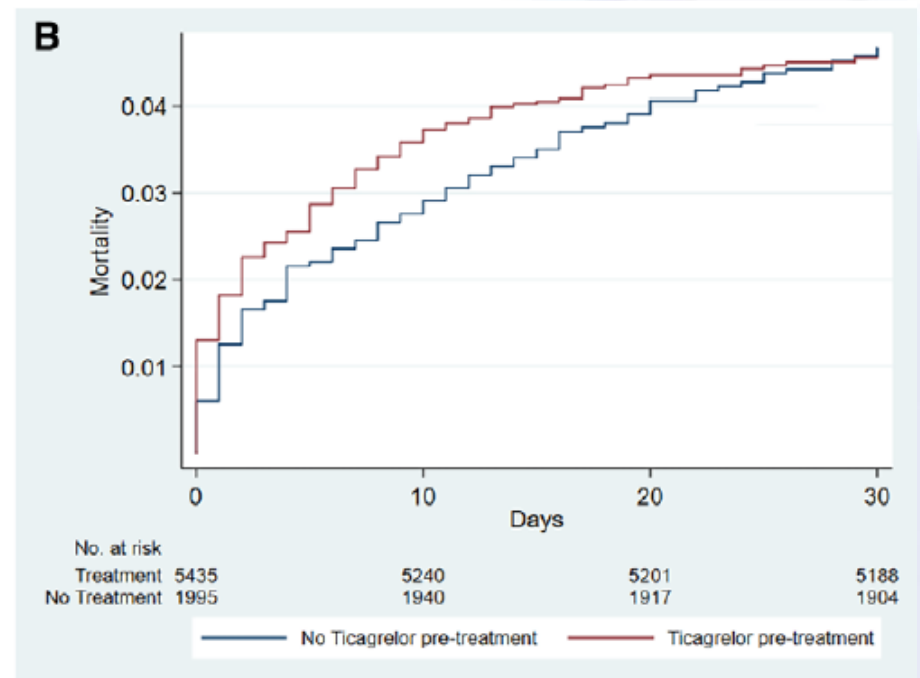
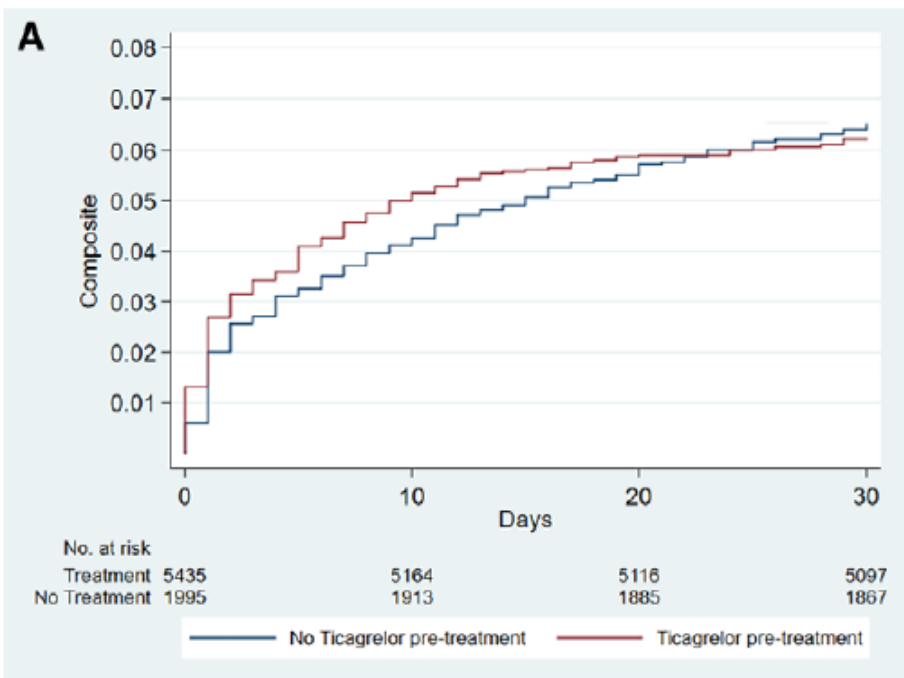
- je bezpečné
- nevede ke zlepšení koronární perfuze před PCI
- snižuje riziko trombózy stentu

- časový rozdíl mezi podáním ticagreloru mezi skupinami byl pouze 30 min
- střední čas od randomizace do angiografie byl 48 min



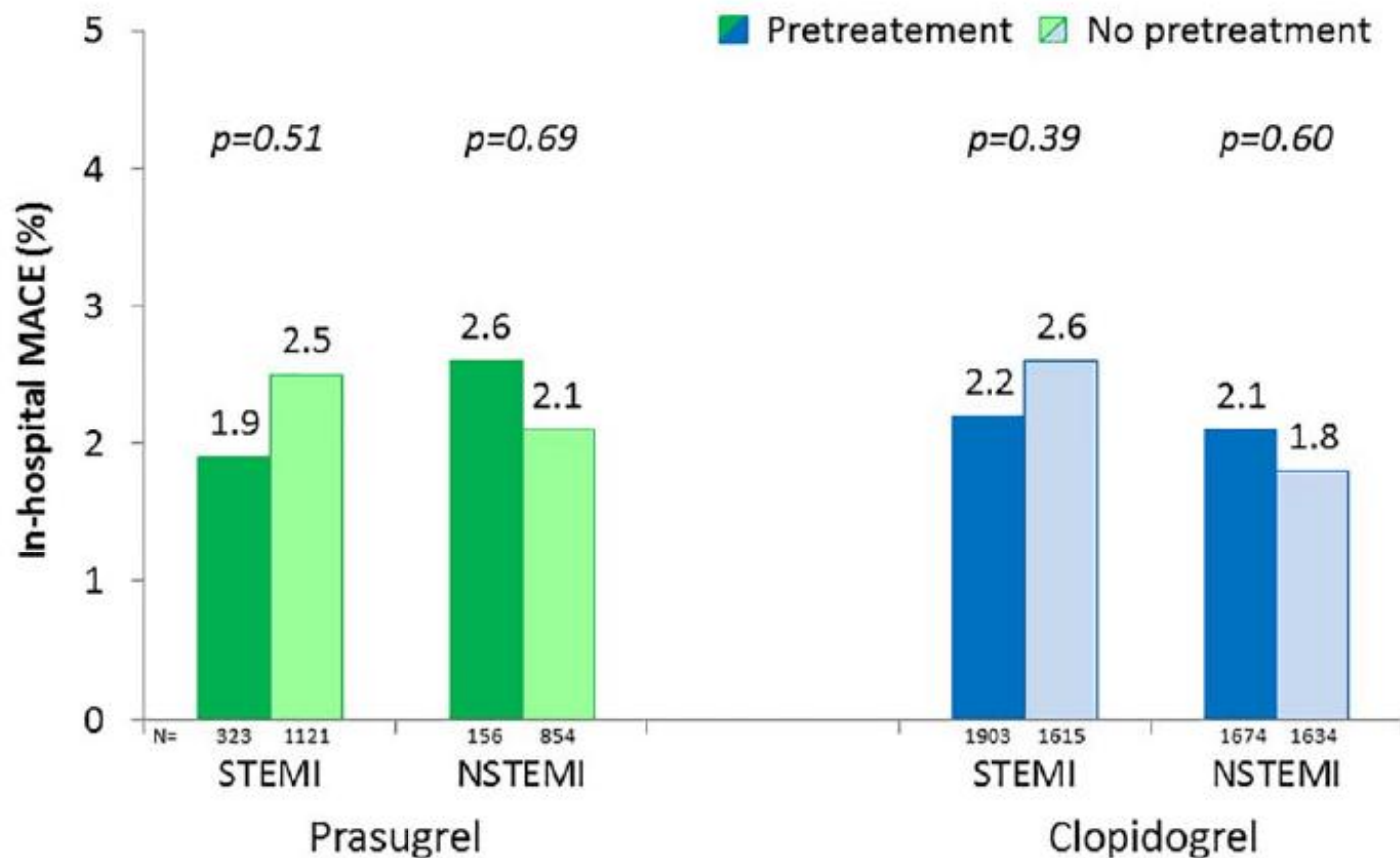
No Benefit of Ticagrelor Pretreatment Compared With Treatment During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

Sasha Koul, MD, PhD; J. Gustav Smith, MD, PhD; Matthias Götzberg, MD, PhD;



The safety and effectiveness of adenosine diphosphate receptor inhibitor pretreatment among acute myocardial infarction patients treated with percutaneous coronary intervention in community practice: Insights from the TRANSLATE-ACS study

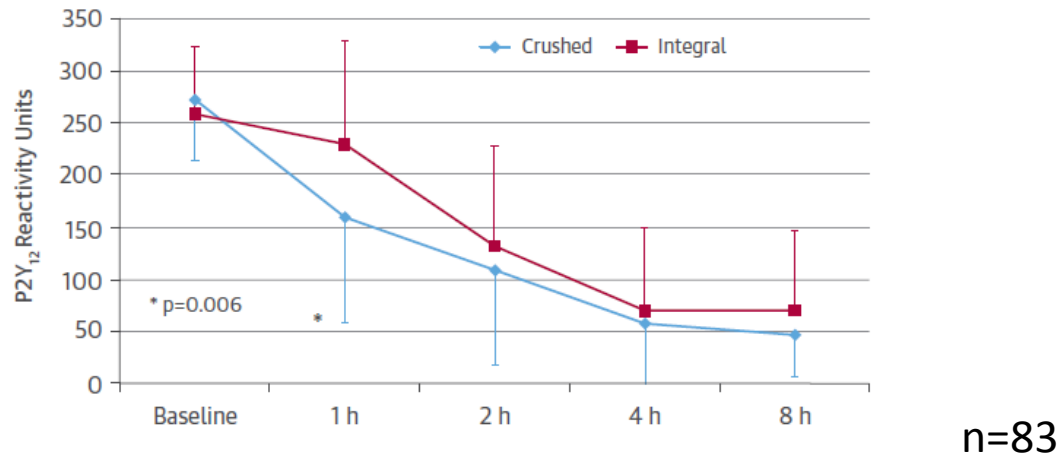
Mark B. Efron, MD^{1,2} | Tracy Y. Wang, MD, MHS, MSc³ |



Ticagrelor Crushed Tablets Administration in STEMI Patients

The MOJITO Study

FIGURE 1 Platelet Inhibition Over Time



Platelet reactivity was assessed at baseline, 1, 2, 4, and 8 h after a 180-mg ticagrelor loading dose in patients treated by crushed tablets (diamonds) or integral tablets (squares). Data are expressed as mean ± SD.

Problematické situace:

- 1) Intubovaný pacient
- 2) Nemožnost zapití vodou v terénu
- 3) Nausea, zvracení, dysfagie

Pharmacokinetic Profiles of Ticagrelor Orodispersible Tablets in Healthy Western and Japanese Subjects

Renli Teng¹ · Maria Hammarberg² · Glenn F. Carlson¹ · Sara Bokelund-Singh³ · Terese Ruderfelt³ · Eva Blychert²

Bioequivalence studies: BRILINTA ODT vs IR – study designs¹

Western study	Japanese study*
Open-label, randomized, 4-period, 4-treatment, crossover, single-centre, single-dose study	Open-label, randomized, 3-period, 3-treatment, crossover, single-centre, single-dose study
A Test: single dose of 1 x 90 mg [†] ticagrelor ODT administered with 200 mL water	A Test: single dose of 1 x 90 mg [†] ticagrelor ODT administered with 150 mL water
B Test: single dose of 1 x 90 mg ticagrelor ODT administered without water	B Test: single dose of 1 x 90 mg ticagrelor ODT administered without water
C Test: single dose of 1 x 90 mg ticagrelor ODT suspended in 200 mL water, administered through a NG tube into the stomach	
D Reference: single dose of 1 x 90 mg ticagrelor IR tablet administered orally with 200 mL water	C Reference: single dose of 1 x 90 mg ticagrelor IR tablet administered orally with 150 mL water
36 healthy volunteers were randomized; 30 completed all four treatments	42 healthy volunteers were randomized; 41 completed all three treatments
Primary PK endpoints: C_{max} , AUC_{0-t} , AUC of ticagrelor and AR-C124910XX	Primary PK endpoints: C_{max} , AUC_{0-t} , AUC of ticagrelor and AR-C124910XX

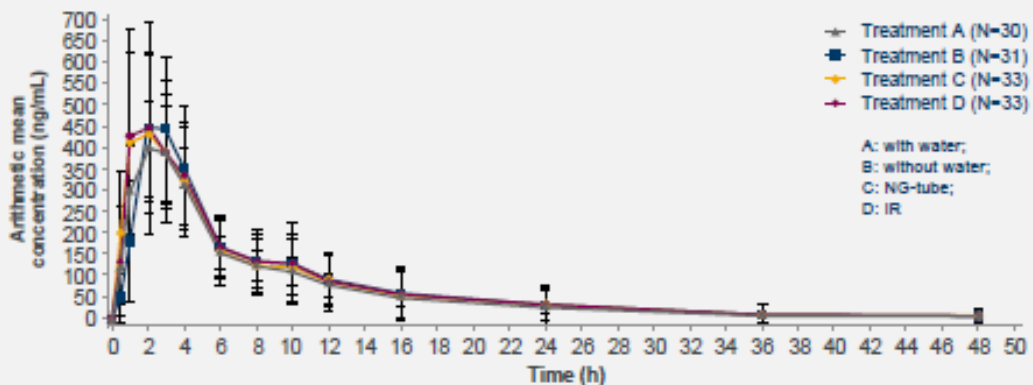


Fig. 1 Ticagrelor OD tablet (white) and IR tablet (yellow). IR immediate release, OD orodispersible

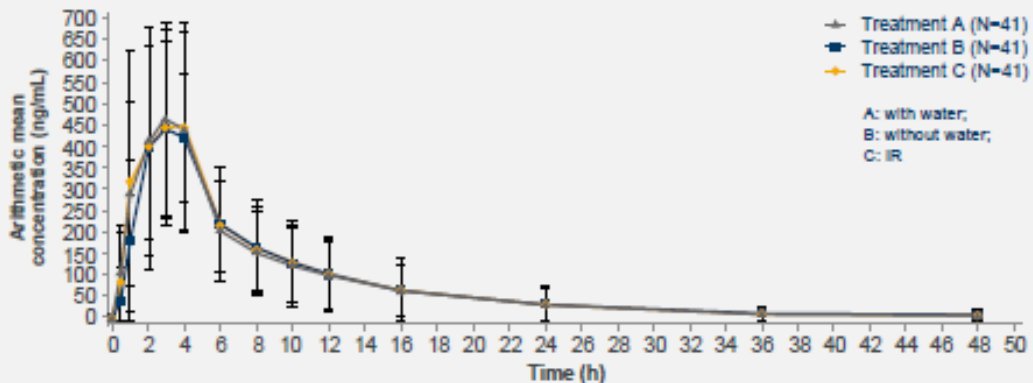


Bioequivalence studies: BRILINTA ODT vs IR – ticagrelor plasma concentration over time¹

Western study



Japanese study



Závěr: ODT ticagrelor je bioekvivalentní k IR ticagreloru
ve Western studii – bez vody a při podání do NGS
v Japonské studii – bez vody i s vodou

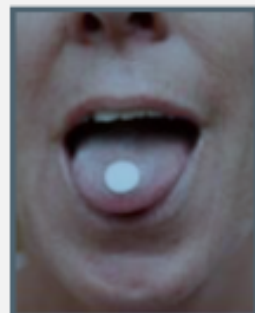
Pooling výsledků obou studií dle pravidel EMA:

průkaz bioekvivalence ODT ticagreloru a IR ticagreloru

Ticagrelor - ODT forma přináší efektivní protidestičkovou léčbu¹ pacientům s AKS, kteří mají potíže s polykáním.

- Forma ODT je alternativní formou ke schválené (IR) tabletě a k možnosti drcení IR tablety, jak je popsáno v SPC¹.
- Tableta dispergovatelná v ústech může být podán s či bez vody:
 - Rozpustí se v ústech a zapije (A)
 - Rozpustí se v ústech a spolkne (B)
 - Rychle se rozpustí ve vodě a je připraven pro podání NG sondou bez potřeby drtit tabletu (C)

A. Disperse in mouth with water



*For illustration purposes only
– may not reflect the actual
size of the dispersible tablet*



200 mL

B. Disperse in mouth without water

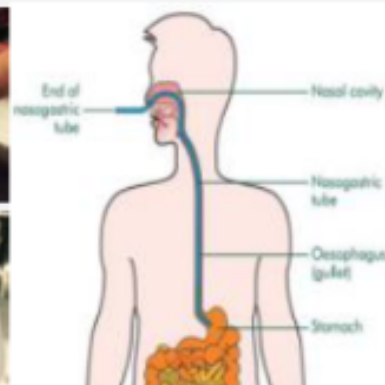
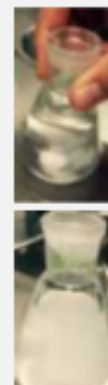


*For illustration purposes only
– may not reflect the actual
size of the dispersible tablet*



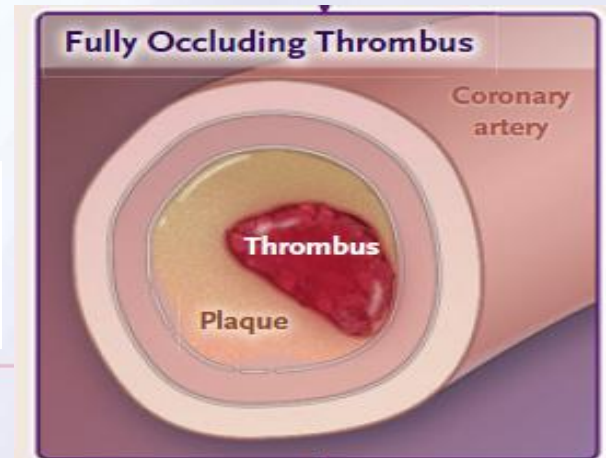
200 mL

C. Disperse in water administrate via NG tube



STEMI - antitrombotická léčba

Doporučení	Třída	Úroveň
Protidestičková léčba		
P2Y12 inh. (ticagrelor 180 mg n. prasugrel 60 mg), příp. clopidogrel (600 mg), před PCI (nebo nejpozději během PCI)	I	A
ASA: p.o. 150-300 mg nebo 75-250 mg i.v.	I	B
Antikoagulační léčba		
Je doporučeno podání UFH (70 j/kg i.v.)	I	C



P. Kala, et al., 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 59 (2017) e613–e644

ZZSPK 2019 – antitrombotická léčba STEMI

- ASA 75-250 mg i.v nebo p.o. 150-300 mg
- ticagrelor 180 mg (Brilique ODT)
- clopidogrel 600 mg v případě KI ticagreloru
- nefrakcionovaný heparin 70 j/kg i.v.
- **Pacienti na OAK:** ASA + UFH 70 j/kg i.v.,
clopidogrel po konzultaci

	KONTRAINDIKACE
TICAGRELOR a PRASUGREL	Hemoragická CMP v anamnéze, akutní krvácení, onemocnění jater, trvalá antikoagulační terapie (warfarin nebo NOAC)
PRASUGREL navíc	CMP/TIA v anamnéze, věk > 75let, hmotnost < 60kg



AKS bez STE - antitrombotická léčba

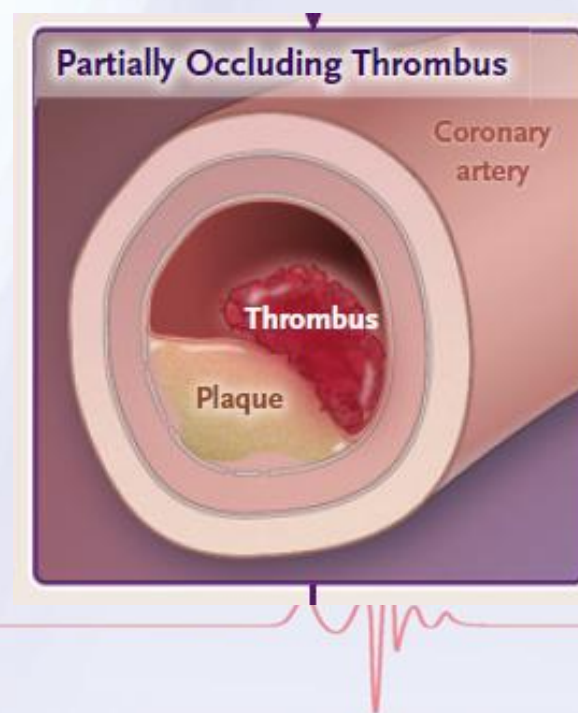
- **antiagregační léčba:**

- PNP: ASA p.o. 150-300 mg nebo 75-250 mg i.v
- *loading dose ticagrelor – načasování ?*
- *loading dose clopidogrel - alespoň 6 hod před PCI*
- *prasugrel ne před SKG*

- **antikoagulační léčba**

PNP: UFH – 70 j/kg i.v. vysocerizikový NSTEMI

- *fondaparinux 2,5mg s.c. 1x denně*
- *enoxaparin 1mg/kg s.c. 2x denně*



Doporučení týkající se výběru a načasování podávání inhibitorů P2Y₁₂

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Předléčení inhibitorem P2Y ₁₂ je obecně doporučováno u pacientů se známou anatomí koronárních tepen a s jasnou indikací PCI, jakož i u pacientů se STEMI.	I	A
U pacientů s non-STE AKS podstupujících invazivní léčbu by měla být zvážena aplikace ticagreloru (nasycovací dávka 180 mg, <input type="text"/>) případně clopidogrelu (nasycovací dávka 600 mg, denní dávka 75 mg), pokud ticagrelor nepřípadá v úvahu, a to co nejdříve po potvrzení diagnózy.	IIa	C
U pacientů s non-STE AKS, u nichž neznáme anatomii koronárních tepen, léčba prasugrelem není doporučována.	III	B

Z. Motovská, et al., 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 59 (2017) e592–e612, jak vyšel v online verzi *Cor et Vasa* na <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017301728>



Doporučení týkající se výběru a načasování podávání inhibitorů P2Y₁₂

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s AKS je vedle kyseliny acetylsalicylové doporučován ticagrelor (nasycovací dávka 180 mg, tedy 90 mg dvakrát denně), ^c a to nezávisle na vstupní léčebné strategii, což se týká i pacientů předléčených clopidogrelem (ten by měl být po nasazení ticagreloru vysazen), nemají-li kontraindikace.	I	B

Z. Motovská, et al., 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 59 (2017) e592–e612, jak vyšel v online verzi *Cor et Vasa* na <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017301728>



Předléčení pacienta s AKS - závěry

1) **Antitrombotická léčba** - strategie dle typu AKS

PNP – protokol, v případě nejasností (EKG, dg)
konzultace kardiocentra

2) **P2Y₁₂ inhibitory**

- načasování zahájení léčby
- nové způsoby podání, orodisperzní forma ticagreloru
- *cangrelor u pacientů s plánovanou PCI a nemožností perorálního příjmu nebo v případě časného CABG*

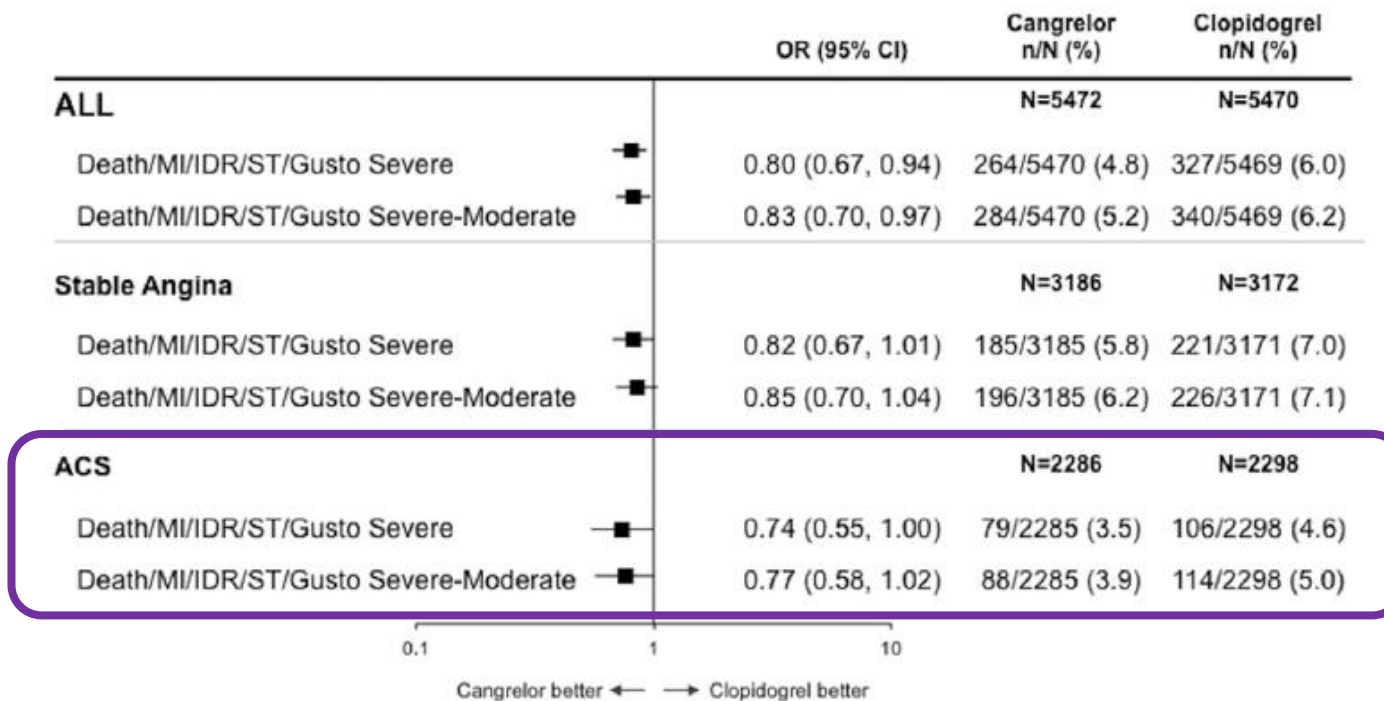


Efficacy and Safety of Cangrelor in Preventing Periprocedural Complications in Patients With Stable Angina and Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention



The CHAMPION PHOENIX Trial

FIGURE 3 Net Clinical Benefit



Net clinical outcomes at 48 h after randomization by overall treatment group and clinical presentation (mITT population). Abbreviations as in Figures 1 and 2.

Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 2507–2516.

Table 1. Results of the meta-analysis of pretreatment with clopidogrel. (MACE: myocardial infarction (MI), stroke or urgent revascularization).

	Pretreatment n=12,444	No pretreatment n=5817	p-value
Death	334 (2.7 %)	183 (3.1 %)	0.11
MACE	1320 (10.6 %)	898 (15.4 %)	0.02
Bleeding	114 (0.9 %)	47 (0.8 %)	0.72

If the analysis is restricted only to patients with NSTEMI-ACS, there was a reduction in MACE but an increase in bleeding complications



"While the evidence of a clinical benefit of P2Y12 inhibitor pre-treatment in this setting is lacking, *early initiation of a P2Y12 inhibitor* while the patient is being transported to a primary PCI centre is common practice in Europe and is *consistent with the pharmacokinetic data*. In all, the data suggest that the *earliest administration may be preferable* to achieve early efficacy, particularly for long delays. However, in cases in which the STEMI diagnosis is not clear, delaying P2Y12 inhibitor loading until the anatomy is known should be considered."

