

ANTITROMBOTICKÁ LÉČBA U INFARKTU

Představuje dostupnost parenterálního protideštičkového léku významný přínos?

Martin Mates

Nemocnice Na Homolce



2008 ESC guidelines - STEMI

- Abciximab IIA Level A
- Tirofiban IIB Level B
- Eptifibatide IIB Level C



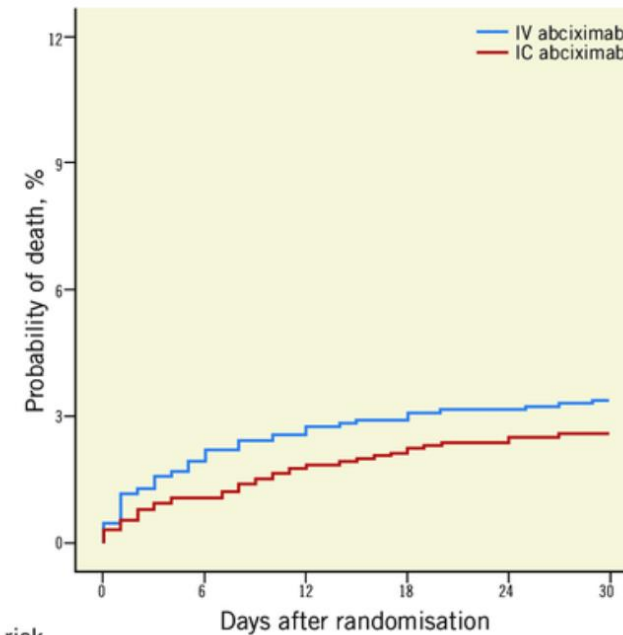
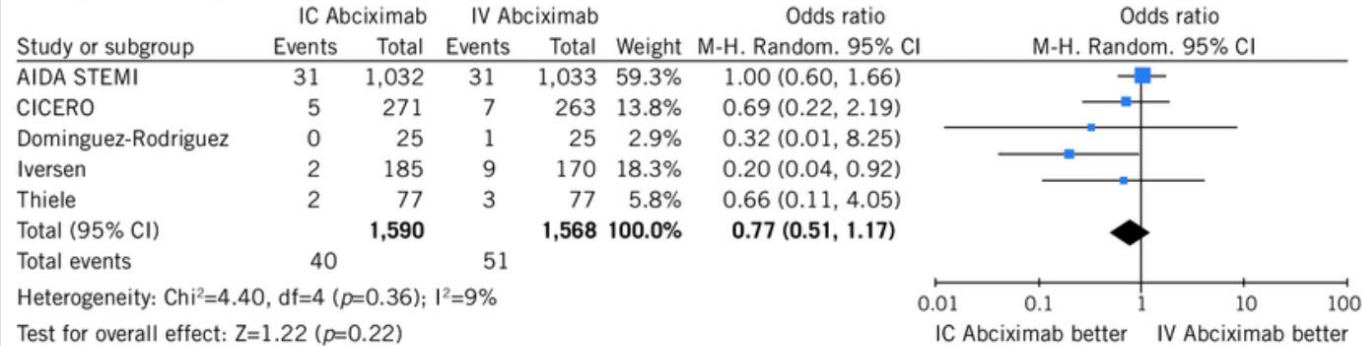
2012 ESC guidelines - STEMI

GP IIb/IIIa inhibitors should be considered for <u>bailout therapy</u> 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

I Ib/IIIa INHIBITORY intrakoronárně

- Zvýšená lokální koncentrace
- Teoretický silnější účinek na trombus

A. Analysis of mortality and reinfarction according to bolus abciximab route.



	0	6	12	18	24	30
Patients at risk						
IC Abciximab	1,568	1,456	1,440	1,433	1,428	1,424
IV Abciximab	1,590	1,505	1,488	1,481	1,477	1,474

I Ib/IIIa INHIBITORY

- Redukce kardiovaskulárních příhod
- Zvýšení krvácení a výskyt trombocytopenie
- U pacientů předléčených thienopyridiny nejasný benefit
- Metanalýza pacientů se STEMI (n= 10 123) (JACC 2011;57:1190)
 - nefatální IM 8,3 vs. 5,3% (p<0,001)
 - major krvácení 1,2 vs 0,9% p=ns
 - minor krvácení 3 vs 1,7%
 - thrombocytopenie (0,8 vs. 0,04%) p<0,001

2018 ESC guidelines Revaskularizace IIb/IIIa inhibitory

- **Bail-out situace** (není podpořeno RCT)
 - Rozsáhlý trombus
 - Slow flow
 - No reflow
- Studie před érou nových P2Y₁₂ inhibitorů
- Krvácivé komplikace vs. tromboischemická protekce

LIMITACE PERORÁLNÍCH P2Y₁₂ INHIBITORŮ

- Nutnost in-vivo konverze (thienopyridiny)
- Opožděný účinek
- Suboptimální inhibice destiček
- Ireverzibilní inhibice
- Trvající účinek po ukončení podávání

P2Y₁₂ Receptor Antagonists

Agent	Class	IPA (20 μ M ADP) mean	Time to peak onset	Reversibility (d/c before CABG)
Ticlopidine 250 mg bid	thienopyridine (pro-drug)	25%	48 hrs	non reversible 5 days
Clopidogrel 300 mg LD	thienopyridine (pro-drug)	30% - 40%	12 hrs	non reversible 5 days
Clopidogrel 600 mg LD		35% - 50%	6 hrs	
Clopidogrel 75 mg qd		30% - 35%	-	
Clopidogrel 150 mg qd		45% - 50%	-	
Prasugrel 60 mg LD*	thienopyridine (pro-drug)	80%	1-2 hrs	non reversible 7 days
Prasugrel 10 mg qd*		60%	-	
Prasugrel 5 mg qd*		40%	-	
Ticagrelor 180 mg LD*	cyclo-pentyl- triazolo- pyrimidine*	80%	1-2 hrs	reversible
Ticagrelor 90 mg bid*		70%	-	2-5 days

*Less affected by genetic polymorphisms and drug interactions (e.g. PPIs)

PRELOADING - LIMITACE PERORÁLNÍCH P2Y12 INHIBITORŮ

- **NSTE-ACS**

 - Zvýšené krvácení

 - Pravděpodobný benefit u PCI

 - Zpoždění v případě nutnosti CABG (cca 10% pacientů)

- **STEMI**

 - Zpožděná absorpce

 - Klinická data?

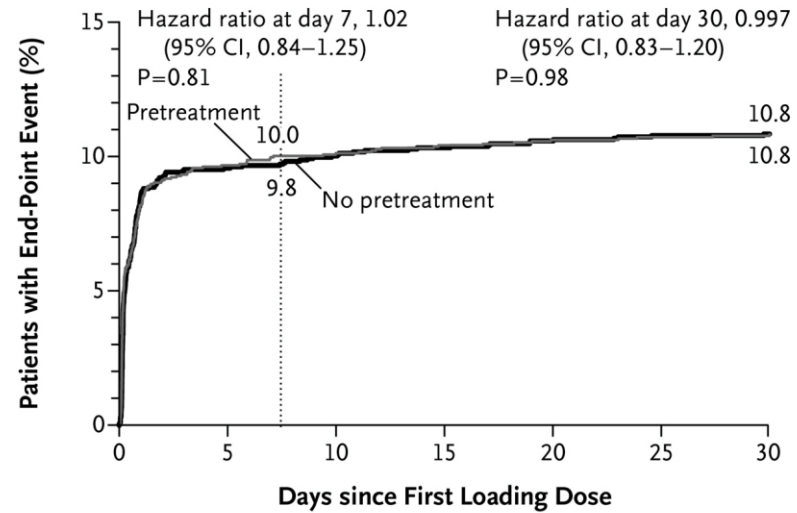
NSTEMI

předléčení

PRASUGREL

studie ACCOAST

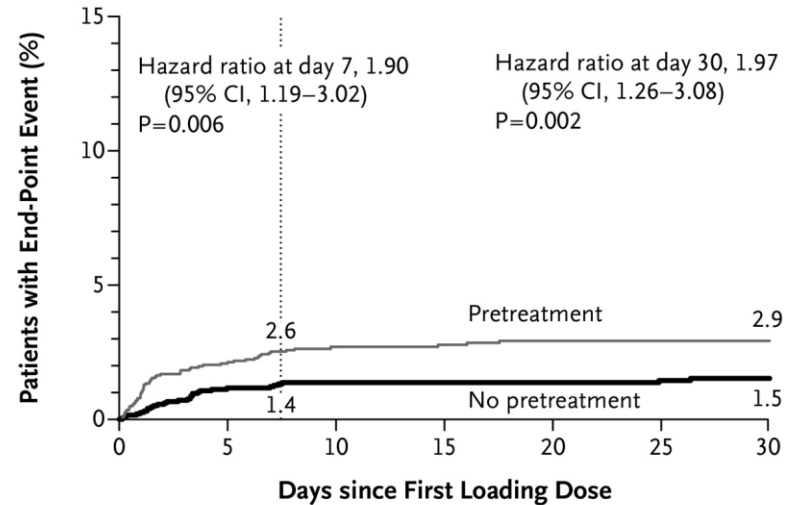
A Primary Efficacy End Point



No. at Risk

No pretreatment	1996	1788	1775	1769	1762	1752	1621
Pretreatment	2037	1821	1809	1802	1797	1791	1616

B All TIMI Major Bleeding



No. at Risk

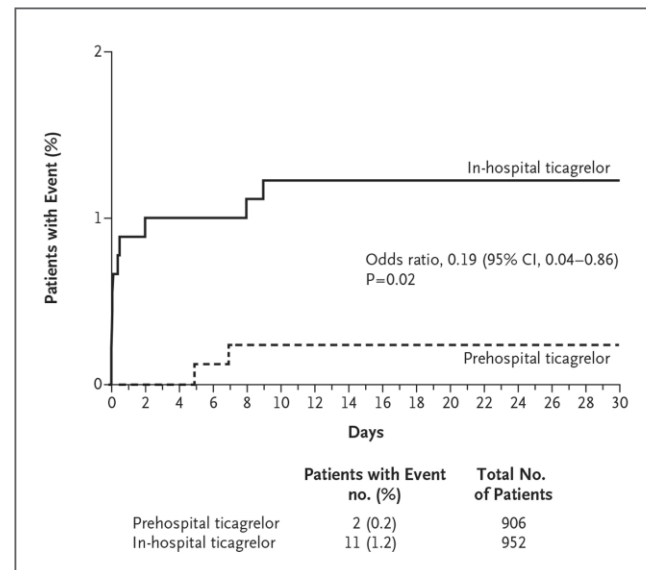
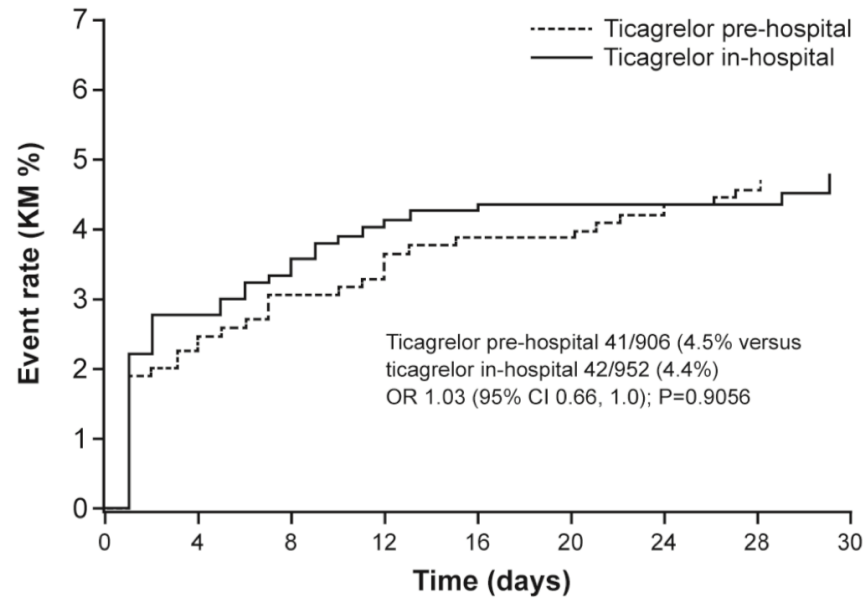
No pretreatment	1996	1947	1328	1297	1288	1284	1263
Pretreatment	2037	1972	1339	1310	1299	1297	1280

STEMI

předléčení

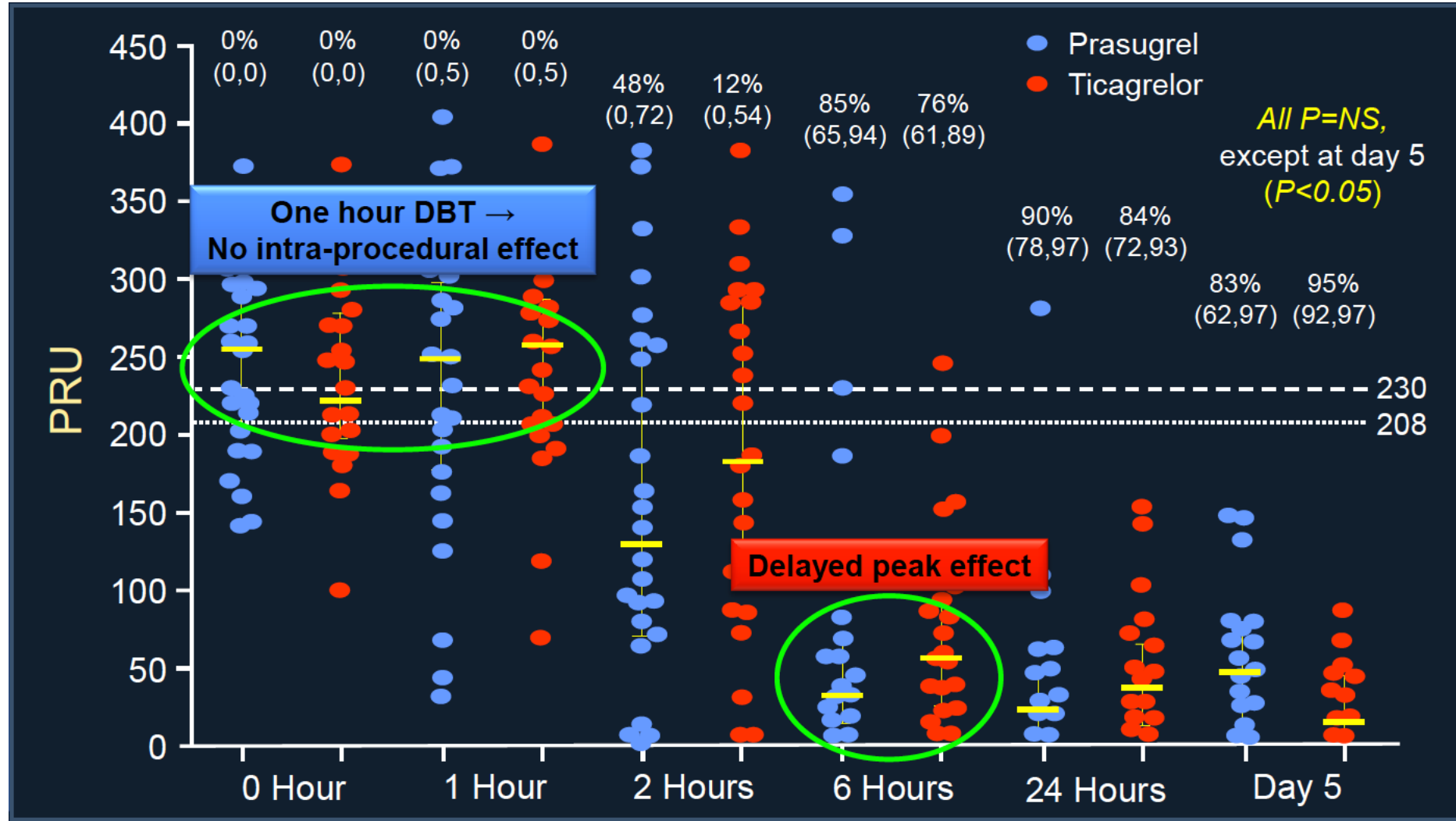
TICAGRELOR (studie ATLANTIC)

Figure S5. Major adverse cardiovascular events (death/MI/stroke/urgent revascularisation/definite acute stent thrombosis) up to 30 days: Kaplan-Meier curves (mITT analysis set).



REAKTIVITA DESTIČEK

STEMI – Ticagrelol vs. Prasugrel



Tirofiban versus Prasugrel in STEMI

The FABULOS PRO Trial

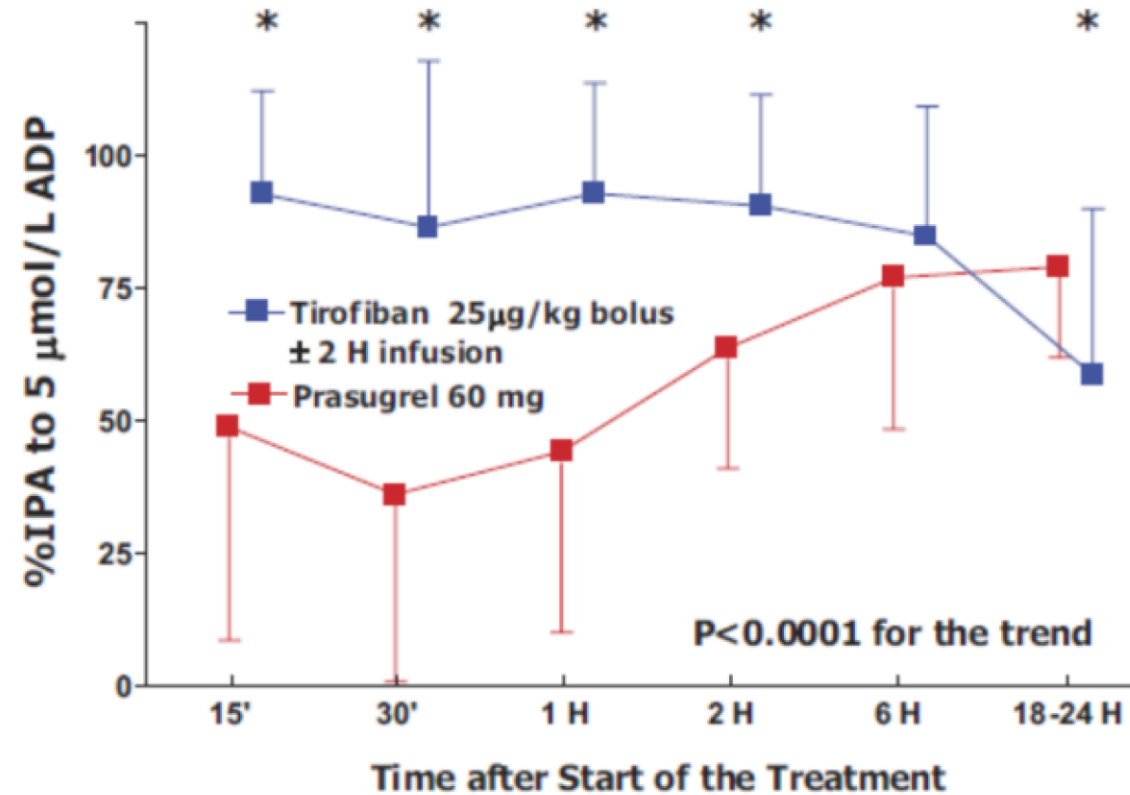


Figure 3. Kinetics of Platelet Inhibition Over Time After 5 μmol/l ADP

POTENCIÁLNÍ VÝHODY PARENTERÁLNĚ PODANÝCH PROTIDESTIČKOVÝCH LÉKŮ

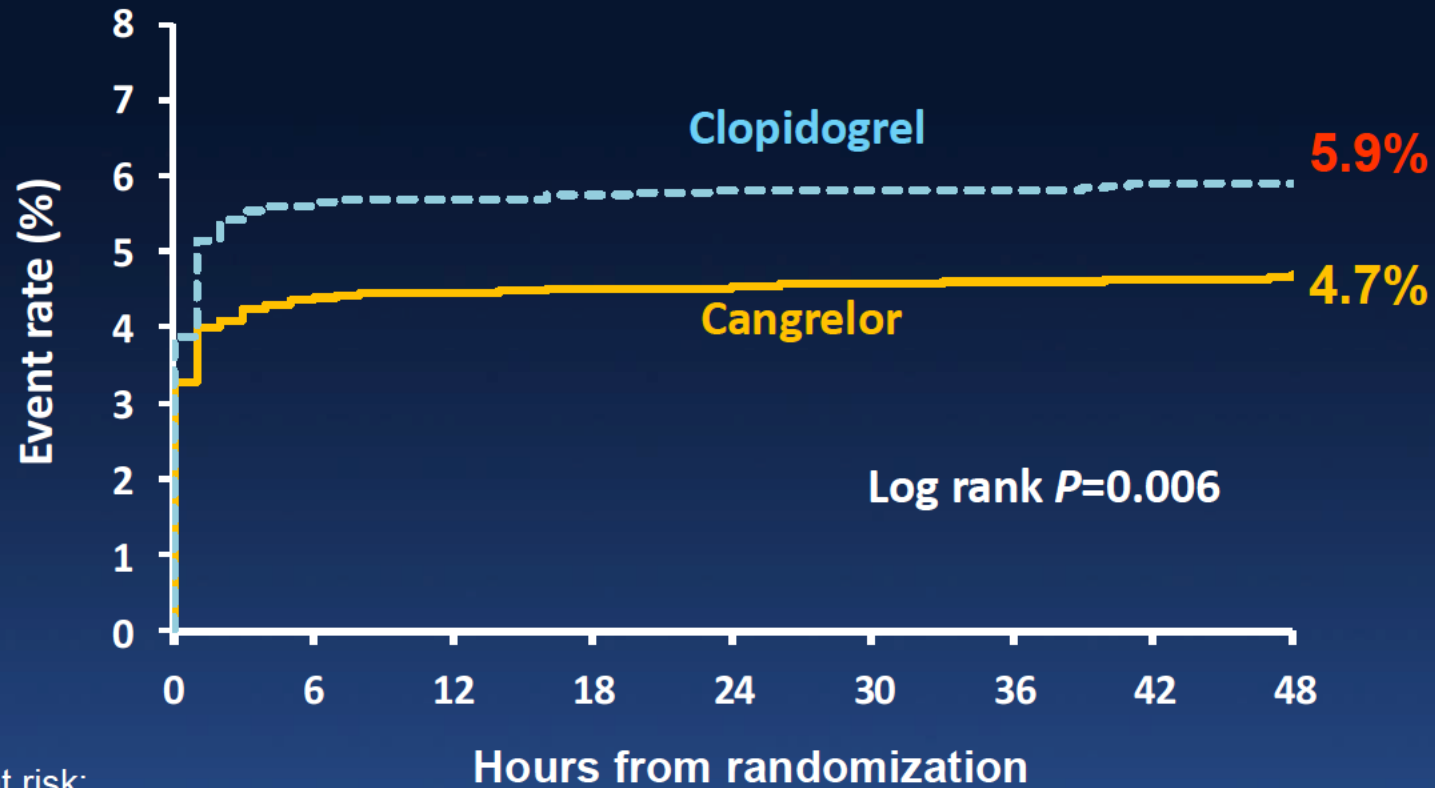
- Okamžitý nástup účinku
- Okamžité ukončení účinku
- Maximální inhibice

CANGRELOR

- Analog adenosinu trifosfátu
- Přímá, reverzibilní a kompetitivní blokáda P2Y₁₂ receptoru
- Lineární, na dávce závislý účinek
- Plazmatický poločas 3-6 minut
- Návrat funkce destiček do 30-60 minut po ukončení infuze
- Není nutná redukce dávky u CHRI

CHAMPION PHOENIX

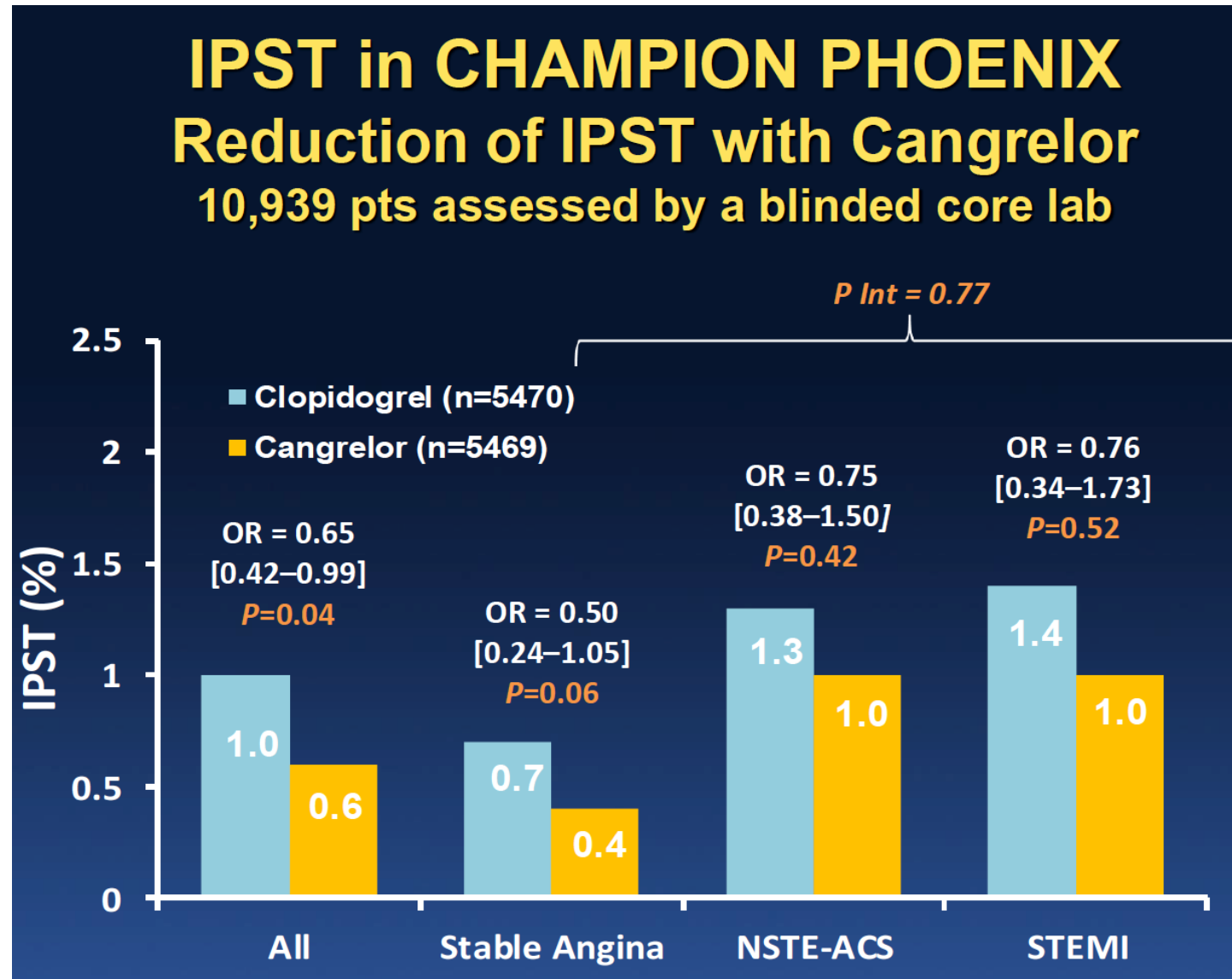
Death/MI/IDR/Stent Thrombosis within 48 Hours



Patient at risk:

Cangrelor	5472	5233	5229	5225	5223	5221	5220	5217	5213
Clopidogrel	5470	5162	5159	5155	5152	5151	5151	5147	5147

REDUKCE INTRAPROCEDURÁLNÍ TROMBÓZY VE STENTU



VHODNÍ PACIENTI PRO PARENTERÁLNÍ PROTIDESTIČKOVOU LÉČBU ?

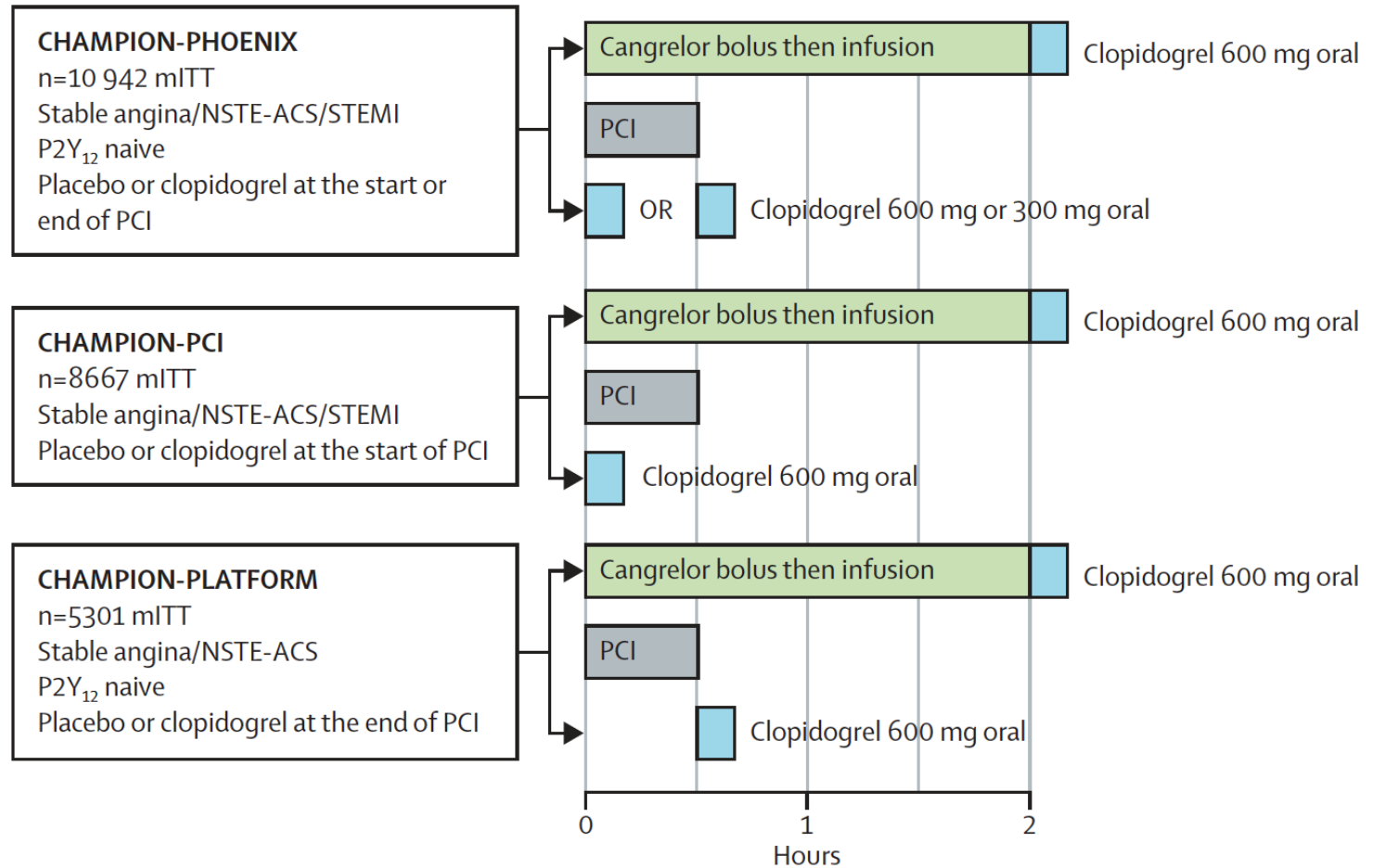
- Mladší nemocní
- Vysoké ischemické riziko
- Vysoké riziko trombózy ve stentu
- Difuzní postižení koronárních tepen
- Rozsáhlý trombus na angiografii
- Kardiogenní šok

CHAMPION-PCI, CHAMPION PLATFORM, CHAMPION-PHOENIX

Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data

Philippe Gabriel Steg, Deepak L Bhatt, Christian W Hamm, Gregg W Stone, C Simona Skerjanec, Jonathan R Day, Robert S Iwaoka, Thomas D Stuckey, Har Robert A Harrington, for the CHAMPION Investigators

N= 24910 (STE 11,6%, NSTE 57%)

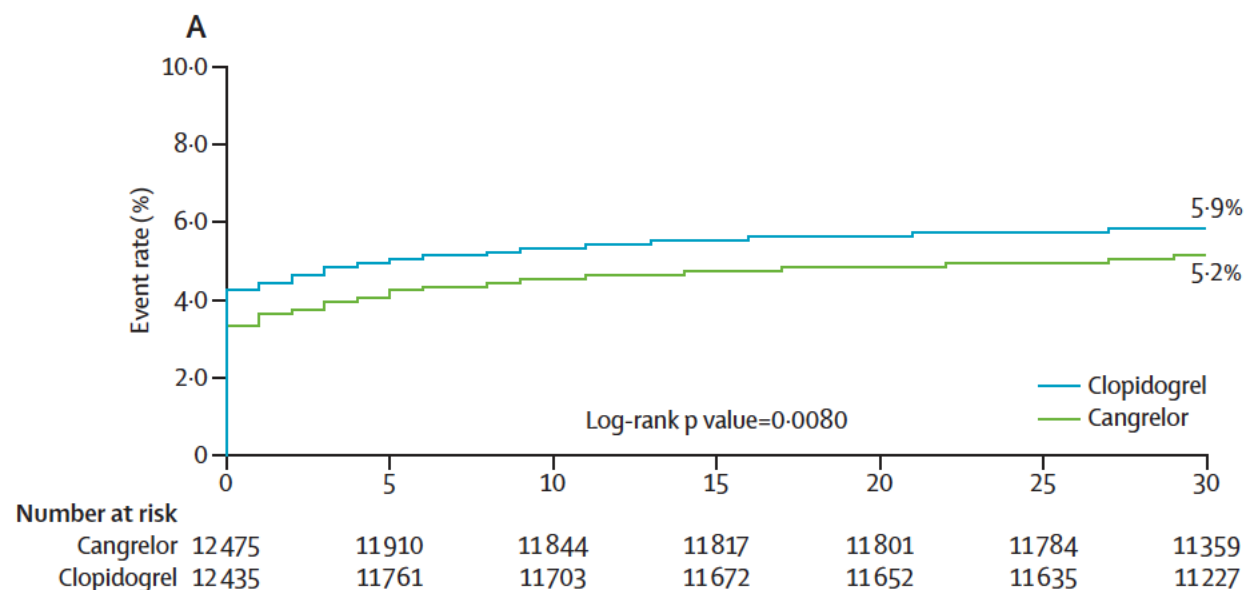


CHAMPION-PCI, CHAMPION PLATFORM, CHAMPION-PHOENIX

Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data

Philippe Gabriel Steg, Deepak L Bhatt, Christian W Hamm, Gregg W Stone, C Michael Gibson, Kenneth W Mahaffey, Sergio Leonardi, Tiepu Liu, Simona Skerjanec, Jonathan R Day, Robert S Iwaoka, Thomas D Stuckey, Harinder S Gogia, Luis Gruberg, William J French, Harvey D White, Robert A Harrington, for the CHAMPION Investigators

N= 24910 (STE 11,6%, NSTE 57%)



CHAMPION-PCI, CHAMPION PLATFORM, CHAMPION-PHOENIX

Effect of cangrelor on periprocedural out percutaneous coronary interventions: a patient-level data

Philippe Gabriel Steg, Deepak L Bhatt, Christian W Hamm, Gregg W Stone, C Michael Gibson, Ken Simona Skerjanec, Jonathan R Day, Robert S Iwaoka, Thomas D Stuckey, Harinder S Gogia, Luis G Robert A Harrington, for the CHAMPION Investigators

N= 24910 (STE 11,6%, NSTE 57%)

	Cangrelor (n=12 565)	Clopidogrel (n=12 542)	OR (95% CI)	p*
GUSTO bleeding				
Severe/life threatening	28 (0.2%)	23 (0.2%)	1.22 (0.70– 2.11)	0.4875
Moderate	76 (0.6%)	56 (0.4%)	1.36 (0.96– 1.92)	0.0828
Severe/moderate	103 (0.8%)	79 (0.6%)	1.30 (0.97– 1.75)	0.0762
Mild	2109 (16.8%)	1627 (13.0%)	1.35 (1.26– 1.45)	<0.0001
Mild, excluding ecchymosis, oozing, and <5 cm haematoma	707 (5.6%)	515 (4.1%)	1.39 (1.24– 1.56)	<0.0001
Any GUSTO bleed	2196 (17.5%)	1696 (13.5%)	1.35 (1.26– 1.45)	<0.0001
TIMI bleeding				
Major	32 (0.3%)	28 (0.2%)	1.14 (0.69– 1.90)	0.6101
Minor	77 (0.6%)	51 (0.4%)	1.51 (1.06– 2.15)	0.0218
TIMI major/minor	109 (0.9%)	79 (0.6%)	1.38 (1.03– 1.85)	0.0290
ACUITY bleeding				
Major	534 (4.2%)	353 (2.8%)	1.53 (1.34– 1.76)	<0.0001
Major excluding haematoma ≥5 cm	169 (1.3%)	123 (1.0%)	1.38 (1.09– 1.74)	0.0071
Minor	1738 (13.8%)	1381 (11.0%)	1.30 (1.20– 1.40)	<0.0001
Minor excluding ecchymosis, oozing, and <5 cm haematoma	293 (2.3%)	255 (2.0%)	1.15 (0.97– 1.36)	0.1053
ACUITY major/minor	2196 (17.5%)	1696 (13.5%)	1.35 (1.26– 1.45)	<0.0001
Any blood transfusion	90 (0.7%)	70 (0.6%)	1.29 (0.94– 1.76)	0.1154

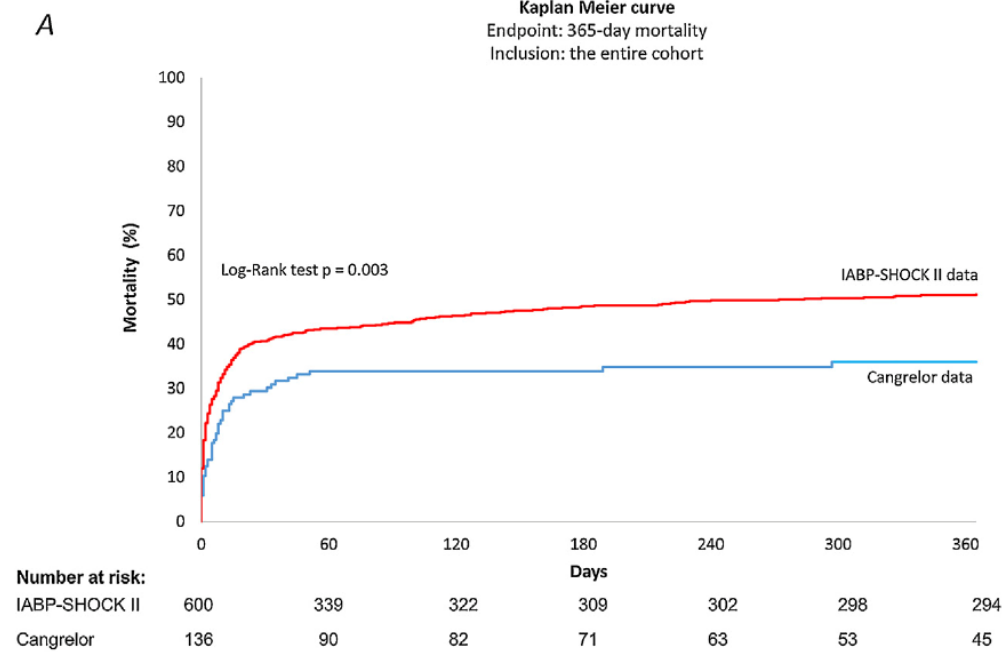
ACUITY=Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy. CABG=coronary artery bypass graft.
GUSTO=Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.
TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction. *p value for OR based on the χ^2 test.

Cangrerol

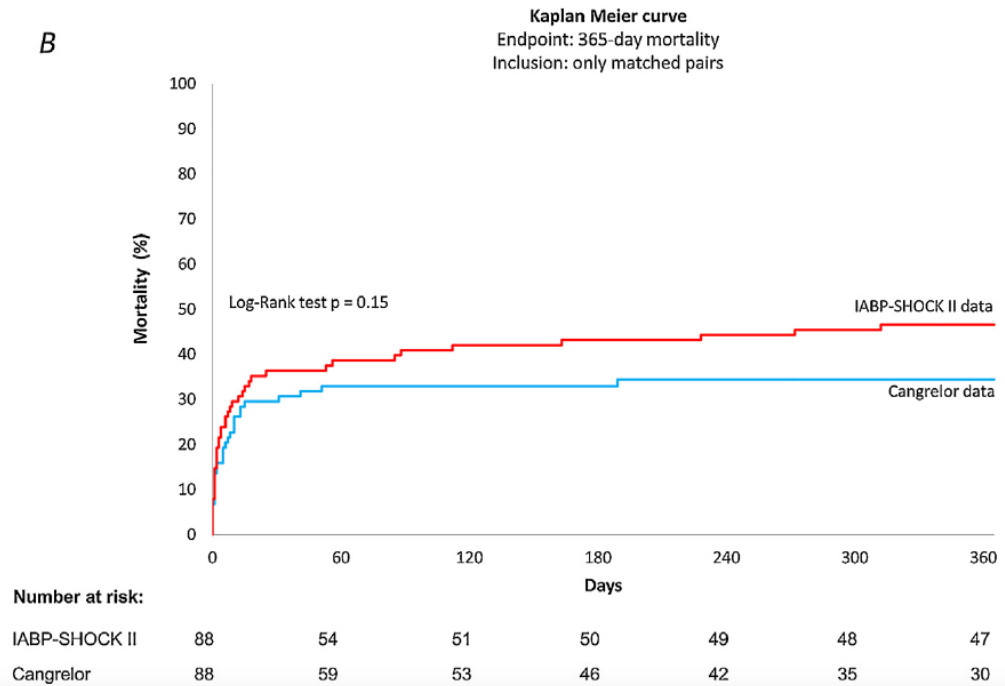
PCI u nemocných v kardiogenním šoku

Observační data !!
Srovnání s pacienty ze studie IABP-SHOCK II.
(Cangrelor – více stentovaných)

A



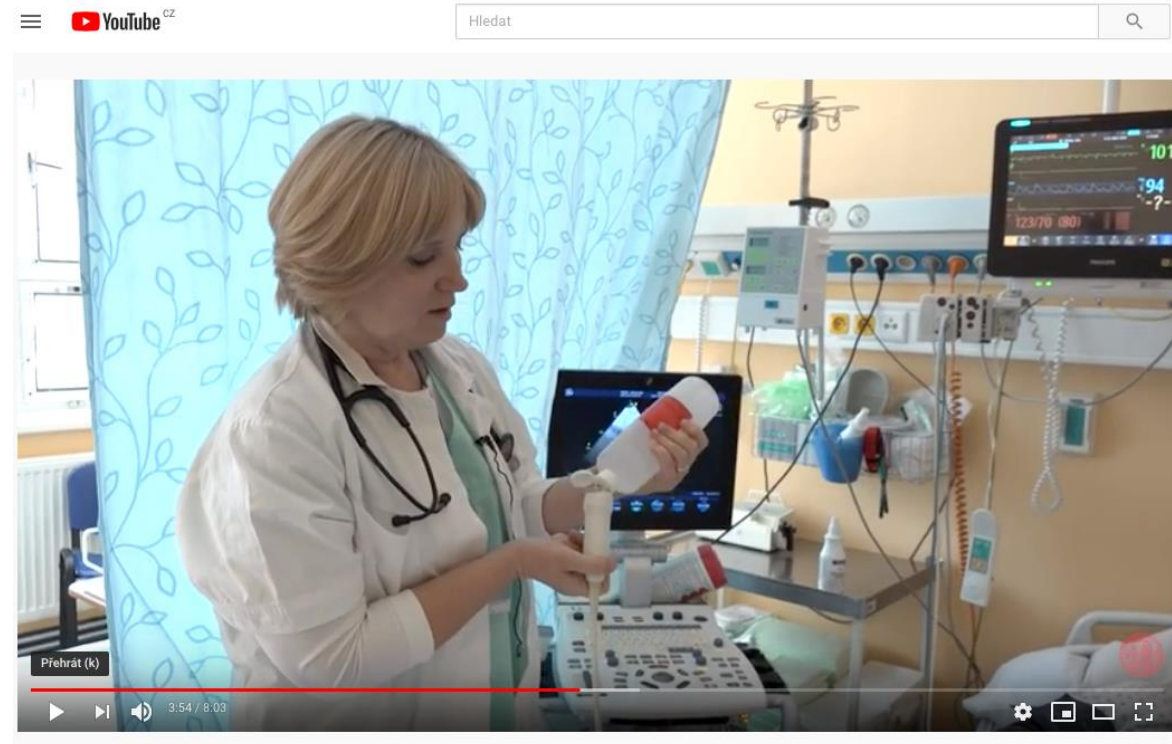
B



Cangrerol

PCI u nemocných v
kardiogenním šoku

DAPT SHOCK AMI ?



Závěry

- Parenterální protidestičkový lék
- Dostupný v každém katlabu
- Při nemožnosti perorálního podání P2Y₁₂ inhibitoru jednoznačně indikován
- Definice subpopulací nemocných s AKS

STRATEGIE K REDUKCI KRVÁČIVÝCH KOMPLIKACÍ

- Výběr pacientů
- Preference radiálního přístupu
- Skia/ultrazvukem vedená punkce AFC
- Redukce dávky heparinu
- Použití parenterální léčby pro-aktivně
- Preference reverzibilně účinných léků
 - Cangrelor
 - Tirofiban >> Abciximab