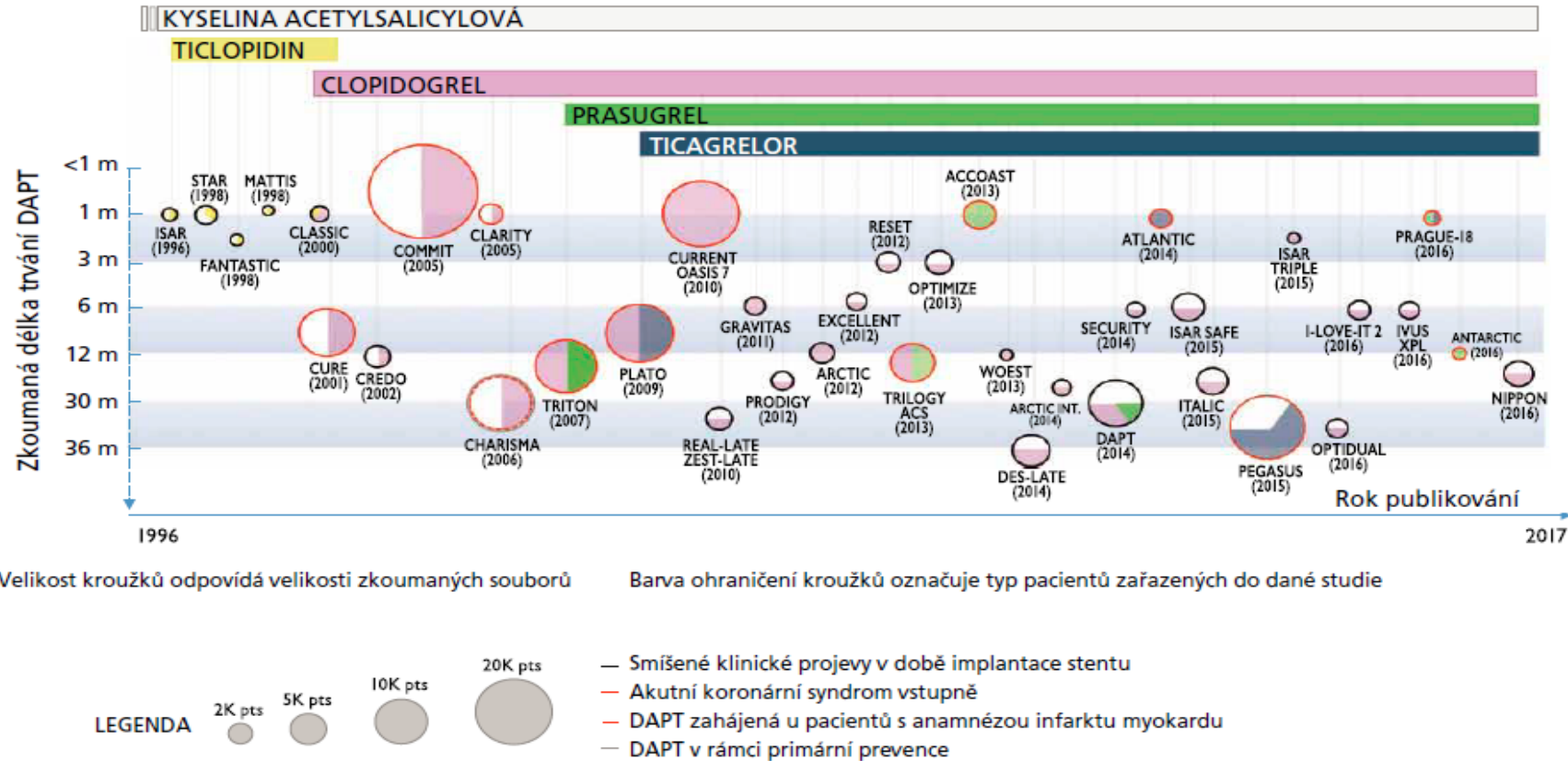


# ANTIAGREGAČNÍ TERAPIE U AKUTNÍHO KORONÁRNÍHO SYNDROMU

**MUDr. Jan Horák CSc**

**Liberec 17.3.2018**

Po 21 letech výzkumu se duální protidestičková léčba (dual antiplatelet therapy, DAPT) posunula od lokální (tedy se stenty související) k systémové léčebné strategii (schopné zajistit prevenci trombotického tepenného uzávěru), jež zajišťuje celkovou ochranu pacienta.



Obr. 1 – Historie vývoje duální protidestičková léčby (DAPT) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Velikost kroužků odpovídá velikosti zkoumaných souborů. Barva ohraničení kroužků označuje typ pacientů zařazených do dané studie. Barevná výplň kroužků symbolizuje zkoumaný protidestičkový lék či léky. Studie přímého porovnání podobných délek trvání terapie u dvou odlišných antiagregačních strategií se nacházejí na jedné vertikální linii, zatímco studie porovnávající různě dlouho trvající terapie nalezneme na linii horizontální. Studie zaměřené na různé léčebné strategie či režimy, a nikoli na délku trvání či typ léčby (např. předlčení ve studii ACCOAST, „na míru šitá“ terapie ve studii GRAVITAS, dvojitá dávka clopidogrelu ve studii CURRENT OASIS 7 apod.) jsou vyznačeny v jediné barvě značící inhibitor P2Y<sub>12</sub>, který byl zkoumán v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. K – tisíce; pts – pacienti.

# Antiagregační terapie u akutního koronárního syndromu

## Faktory vstupující do hry

- Léky a jejich kombinace (ASA, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor)
- Léčebná strategie (konzervativní, PCI, CABG)
- Trvání terapie (před/po intervenci, 1M, 6M, 12m, déle)
- Rizikový profil pacienta (riziko trombozy x riziko krvácení, nutnost OAK)
- Použitý materiál (stenty s možností krátké DAPT)



# PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA U AKS

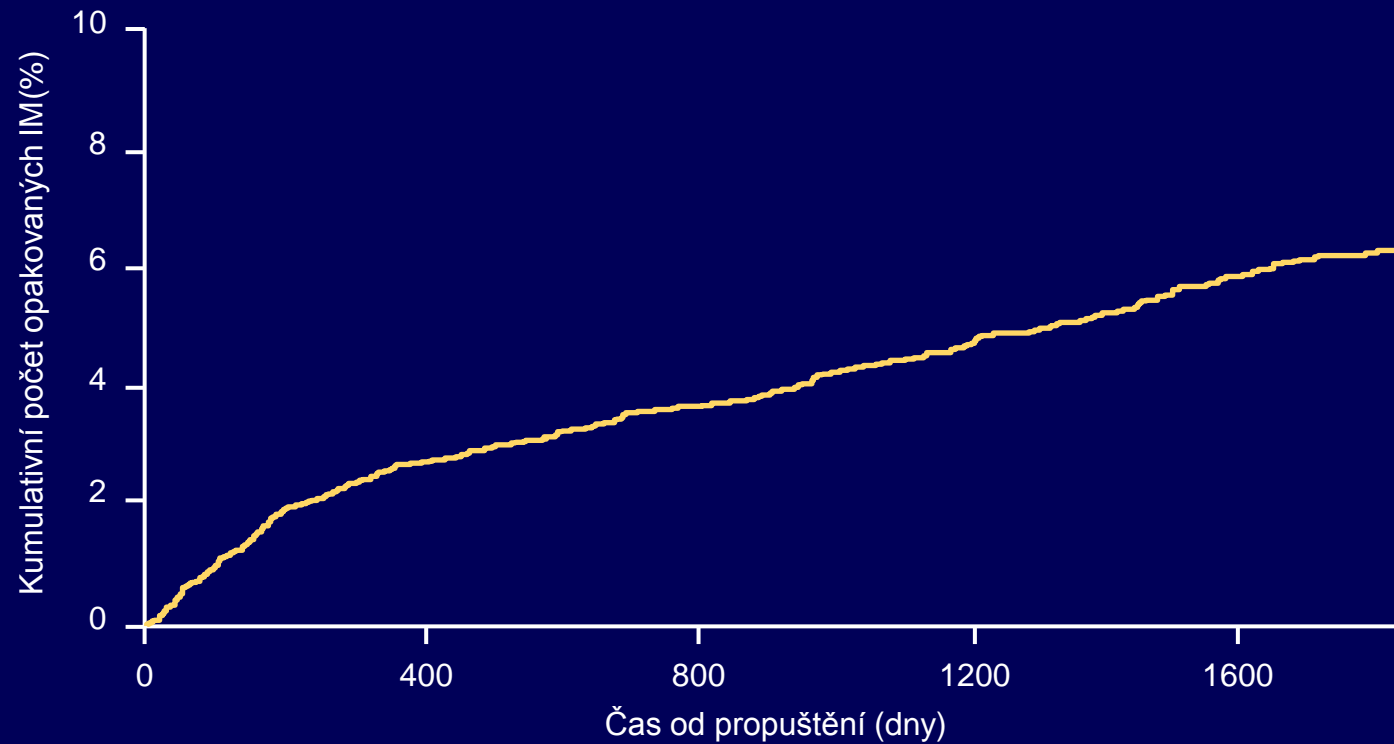
- Snížení frekvence recidiv ischemie
- Prevence trombozy stentů
- Zlepšení prognózy



**Trombotický risk x krvácení**



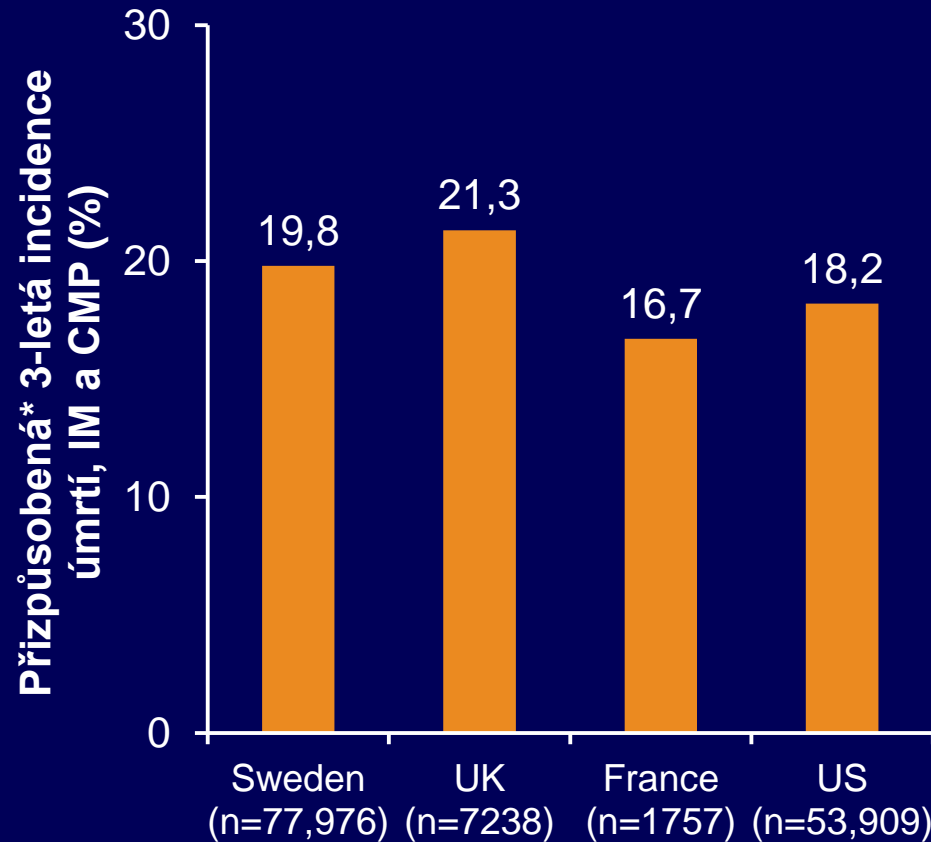
# Nejvyšší riziko dalšího IM je v prvním roce po propuštění z nemocnice, ale riziko přetrvává po dobu následujících 5 let<sup>3</sup>



<sup>3</sup> Nakatani D., et al. **Incidence, Predictors, and Subsequent Mortality Risk of Recurrent Myocardial Infarction in Patients Following Discharge for Acute Myocardial Infarction.** *Circ J* 2013; **77**: 439 – 446  
IM-infarkt myokardu

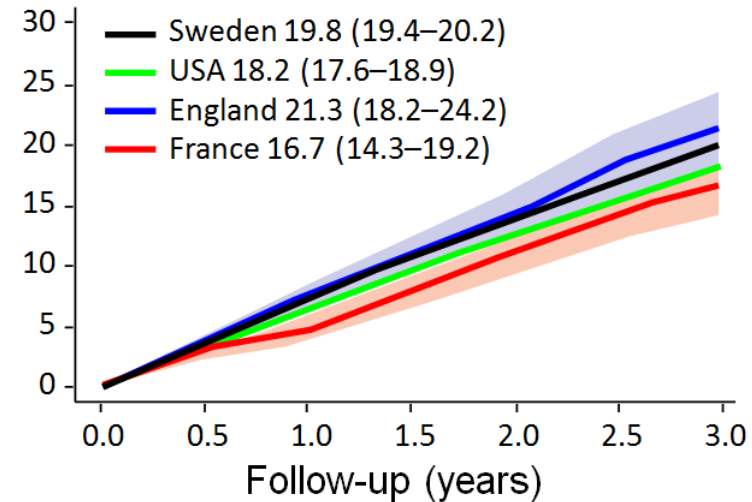
# ~1 z 5 pacientů kteří byli v prvním roce po IM bez další příhody, prodělá další IM, CMP či zemře během následujících 3 let

APOLLO analýza 4-států : Přizpůsobená incidence



## IM/CMP/úmrtí z jakékoliv příčiny

Adjusted risk (%)

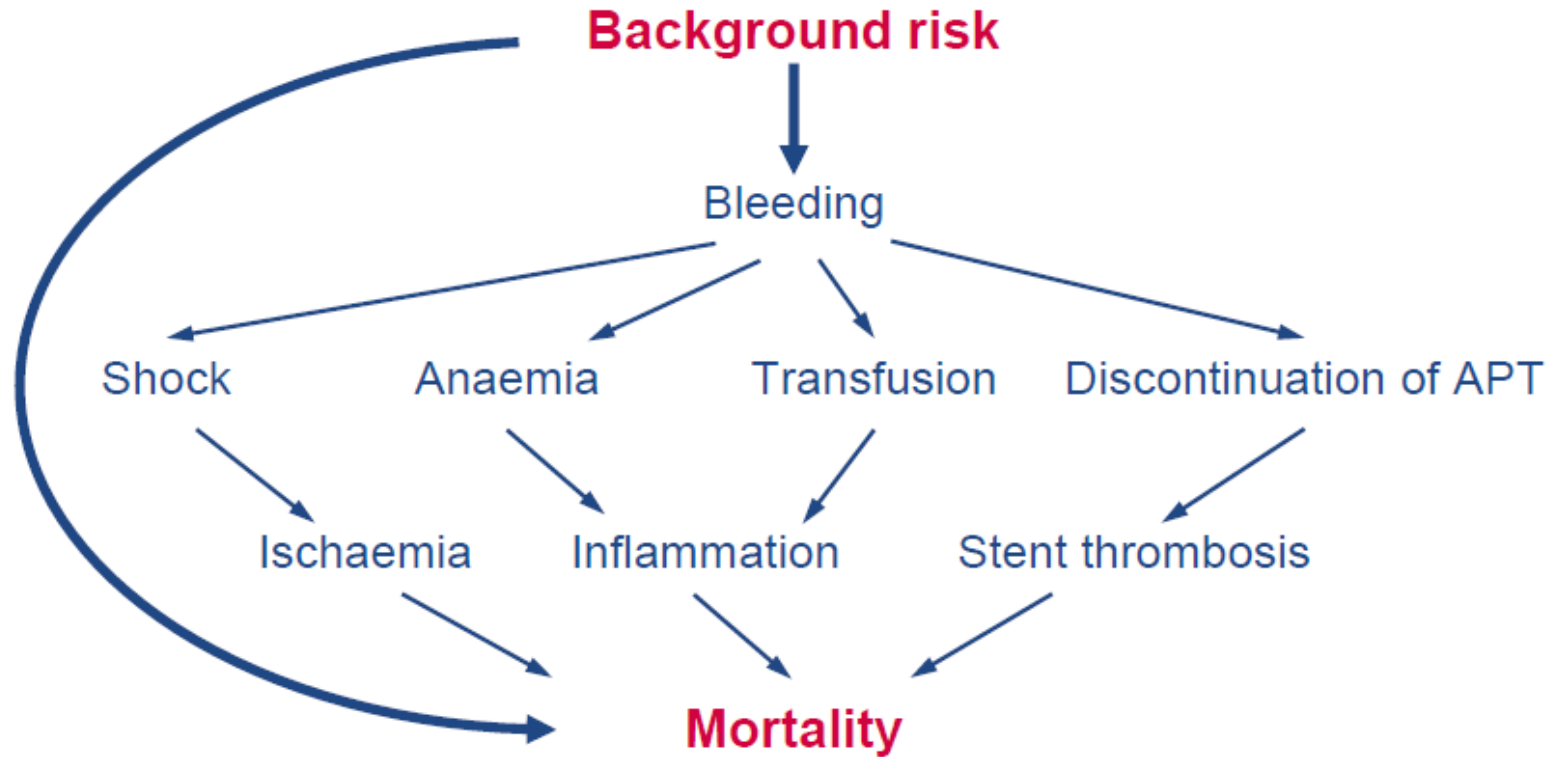


\*Přizpůsobena kvůli rozdílům v studijních populacích. IM-infarkt myokardu, CMP-cévní mozková příhoda  
Stínovaná oblast odpovídá 95% intervalu spolehlivosti [95%CI]  
Rapsomaniki E, et al. ESC Late Breaking Registry presentation 2014: In press.  
IM-infarkt myokardu, CMP-cévní mozková příhoda

## Zvýšené trombotické riziko po AKS – až 30% pacientů.

- Pacienti s recidivující koronární příhodou
- Těžké mnohočetné postižení věnčitých tepen
- Těžká dysfunkce LK
- Diabetes
- Stenty v rizikové oblasti (kmen, promální RIA)
- Mnohočetné stenty (nad 3), dlouhé stenty (nad 60mm), komplexní léze (bifurkace se 2 stenty)
- Prokázaná tromboza ve stentu

# Klinicky významné krvácení



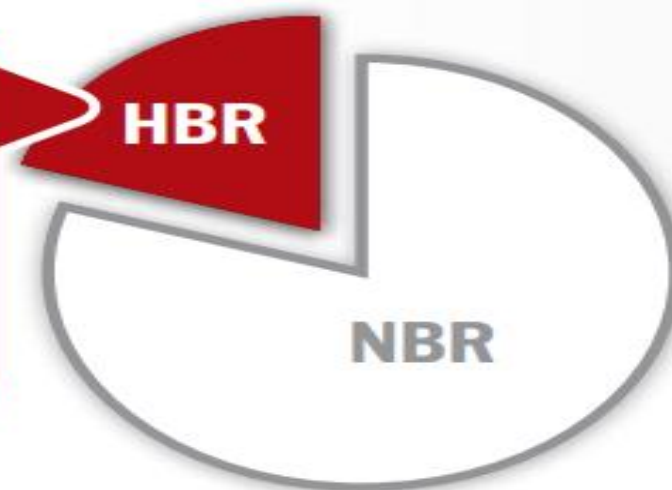
**Compared with patients without bleeding, patients who experience bleeding are more likely to die, not only early (in hospital) but also late (after discharge)**



**High Bleeding Risk (HBR)**  
Normal Bleeding Risk (NBR)

**20%**

- Age  $\geq$  75 yrs<sup>1,2</sup>
- Oral Anticoagulation (OAC) after PCI<sup>3</sup>
- Planned major surgery <12 months<sup>4,5</sup>
- History of bleeding/stroke<sup>5,6</sup>
- Anemia (severe)<sup>7</sup>
- Chronic Kidney Disease (CKD)<sup>1</sup>
- Cancer<sup>1</sup>
- Other (DAPT intolerance, poor adherence, Dengue fever)



DAPT = dual antiplatelet therapy

**Balancing the Ischemic & Bleeding Risk for HBR Patients with 1 Month DAPT**

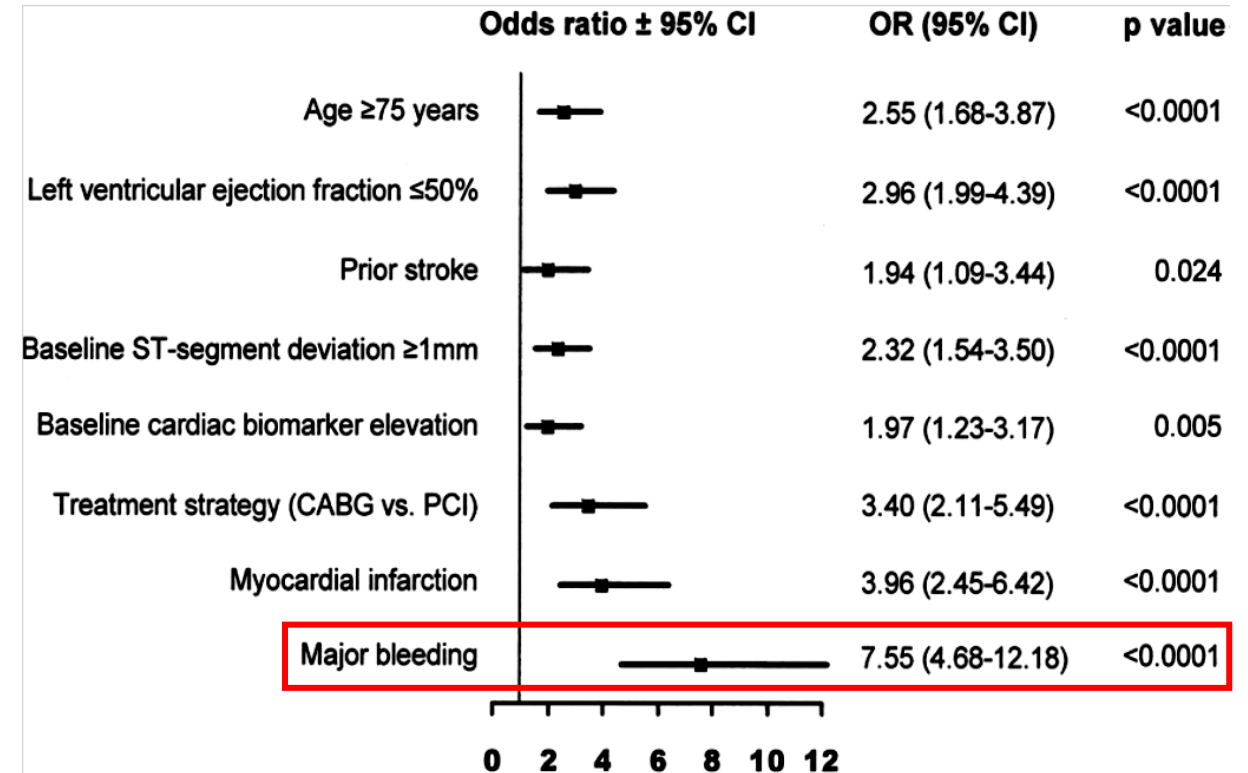
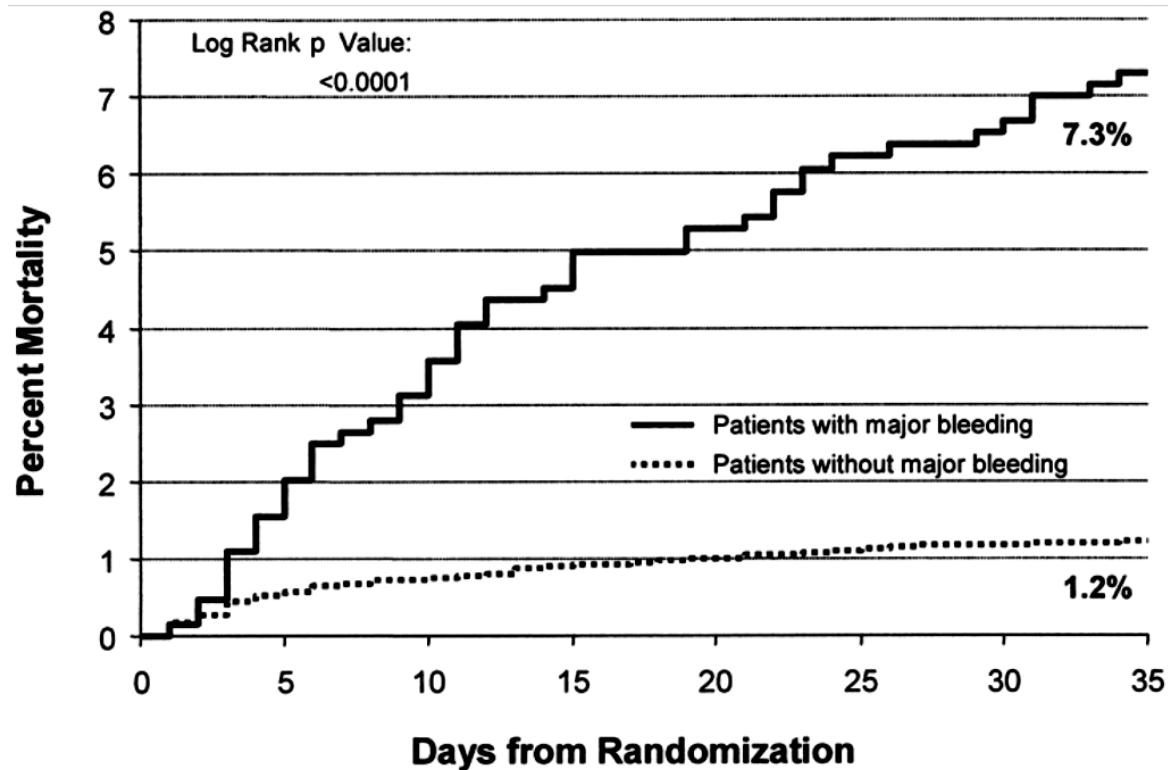
1 Less Stent Thrombosis

N=32,135 from 10 RCTs

2.1 More Bleeds

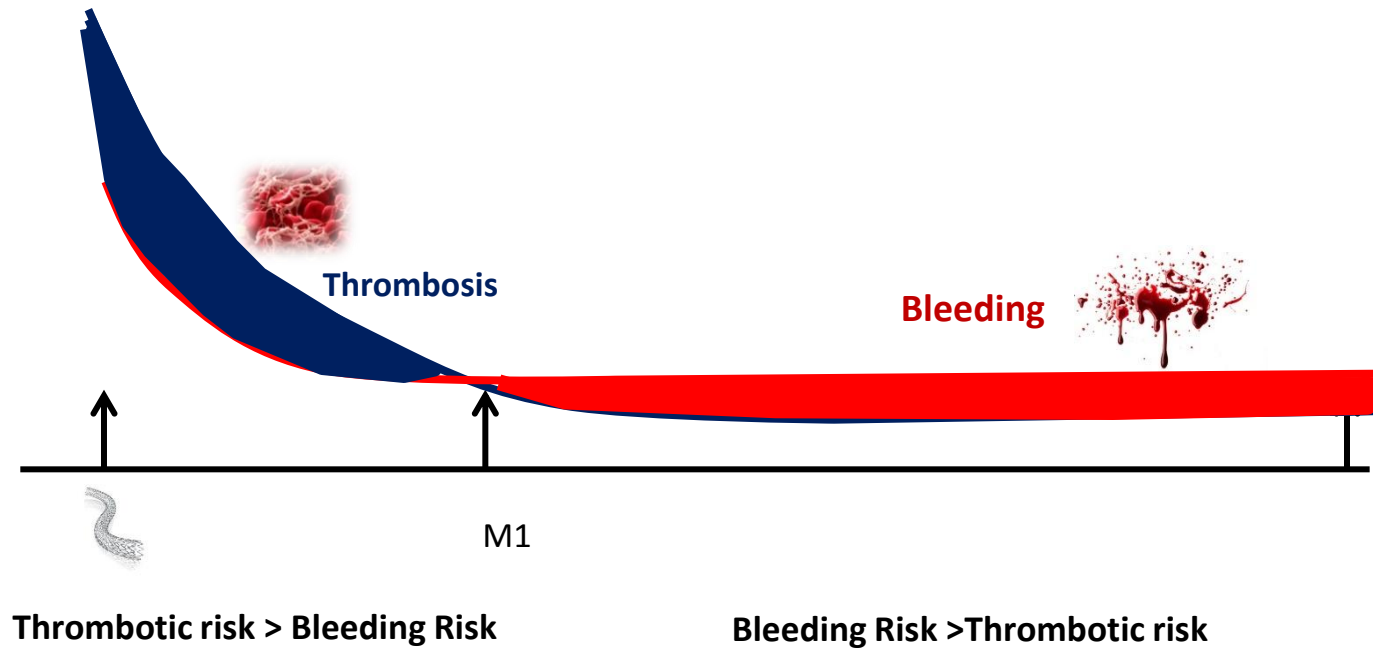
Recent meta-analysis<sup>10</sup> indicates that long-term DAPT prevents 1 Stent Thrombosis but increases bleeding by 2.1 events.\*

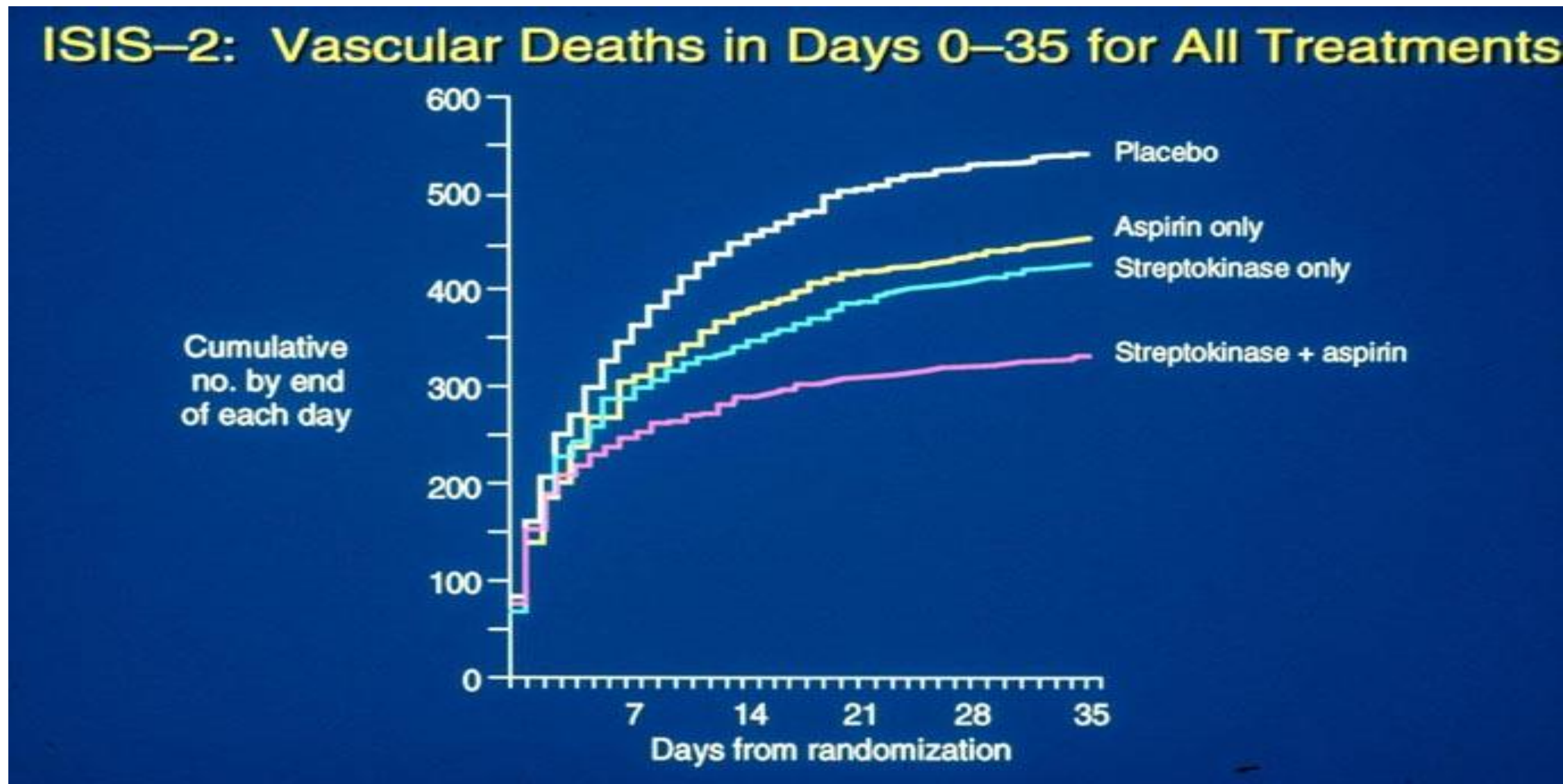
# Impact of Major Bleeding in ACS



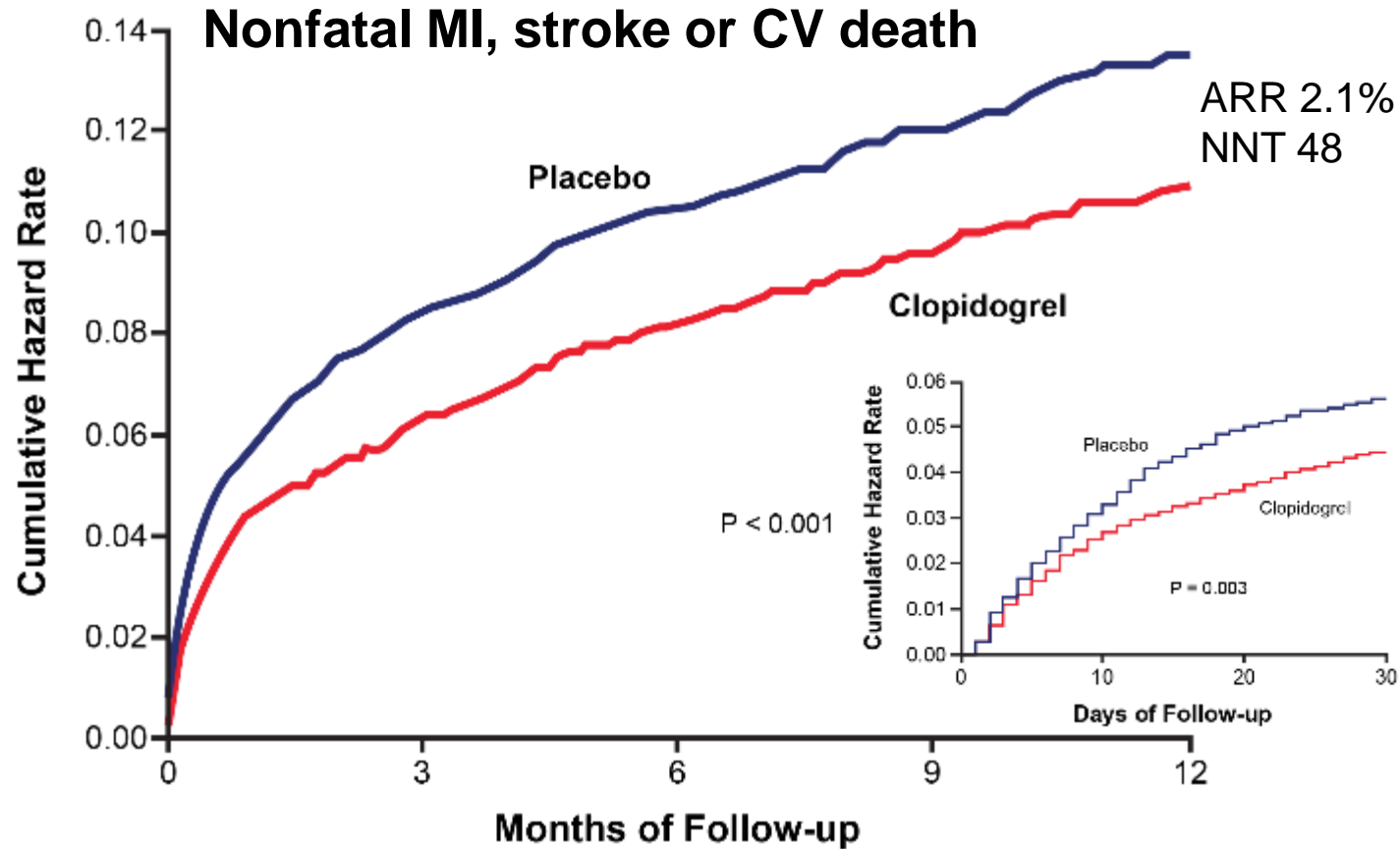


# Ischemic / bleeding risks Evolution after ACS





# CURE (2001)



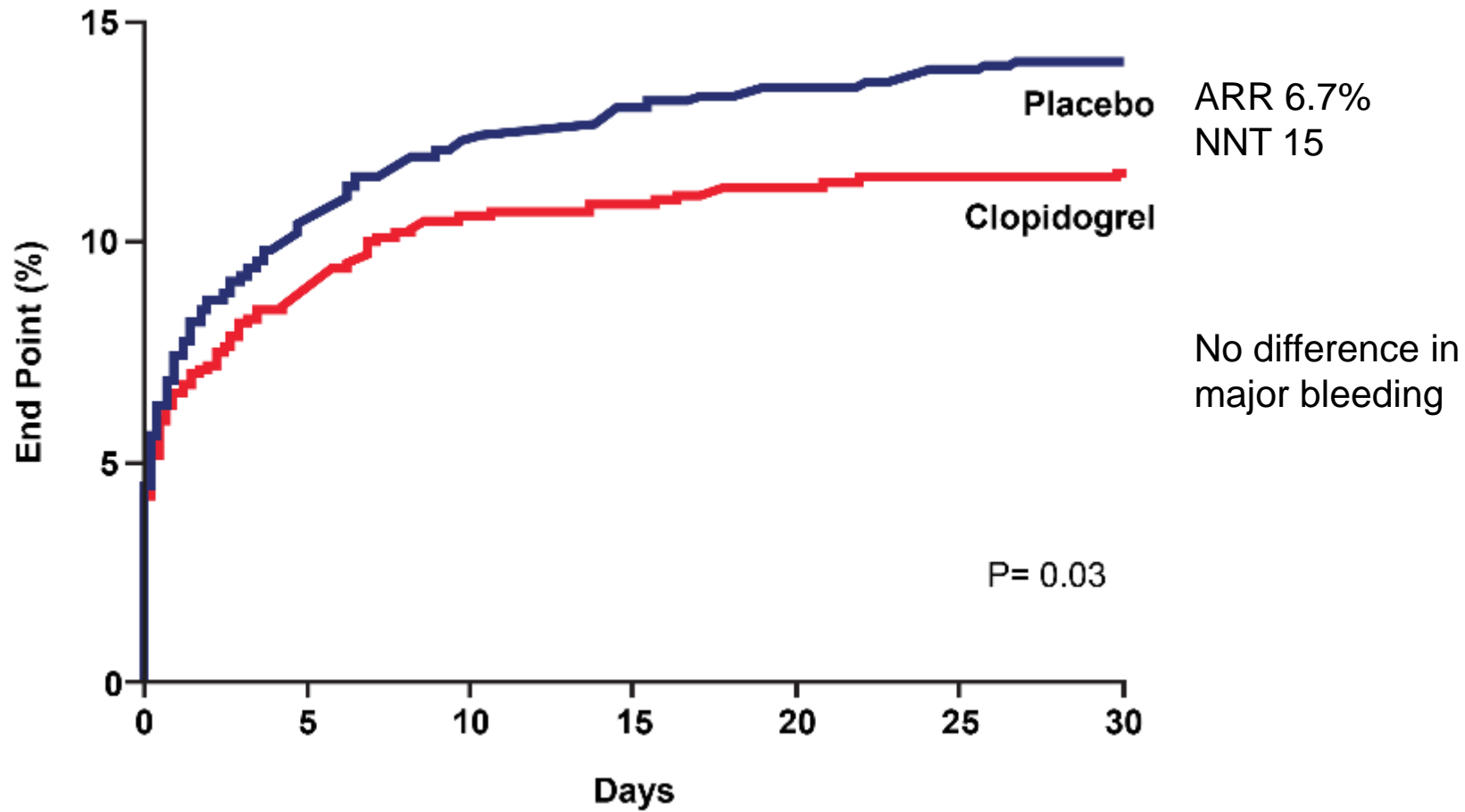
Major bleeding:  
3.7 vs 2.7%  
NNH 100

No difference in  
fatal bleeding

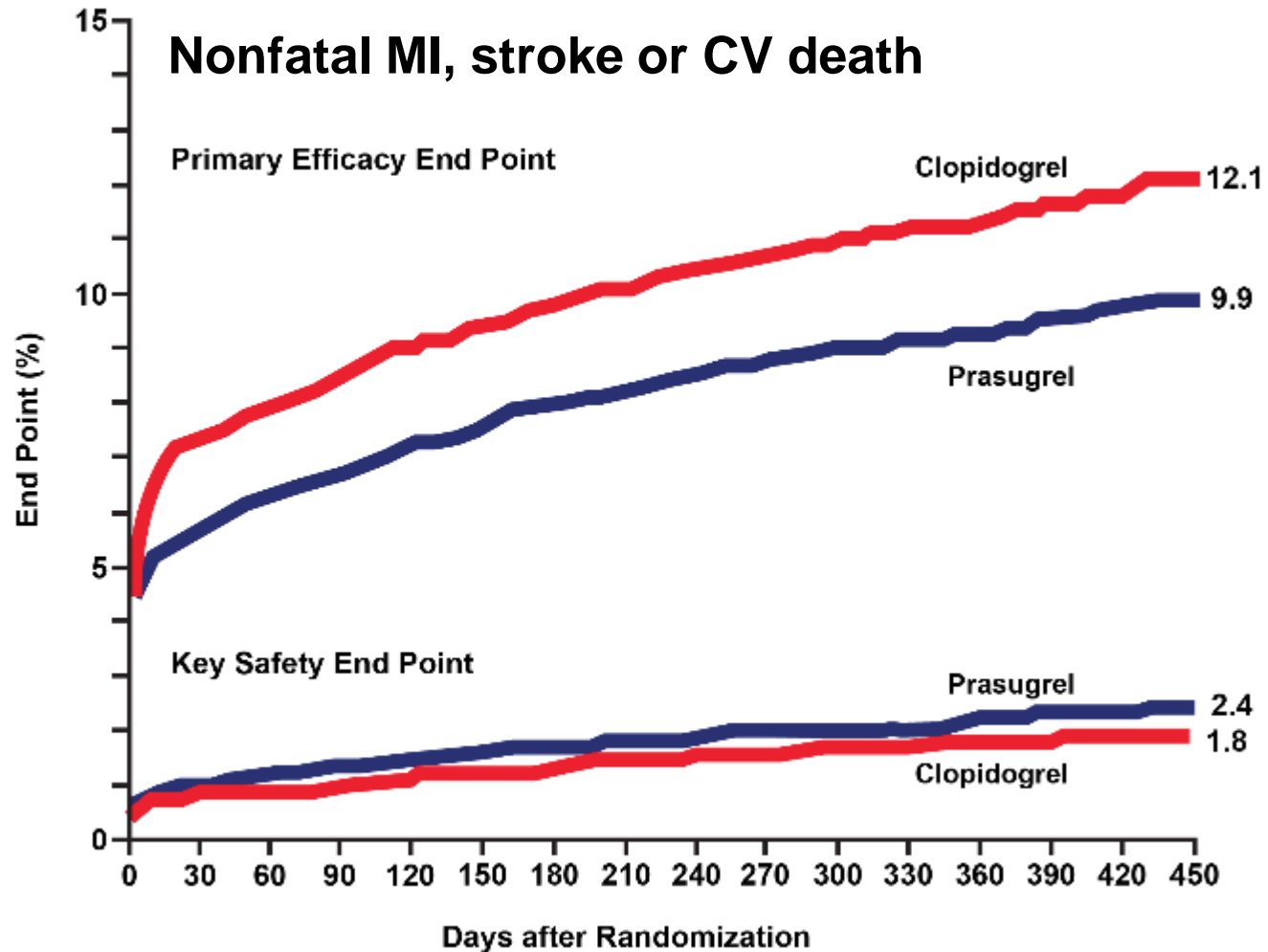
Established DAPT, with clopidogrel + ASA  
as the standard of care



# STEMI: CLARITY (2005)



# TRITON (2007)



ARR 2.2%  
NNT 45

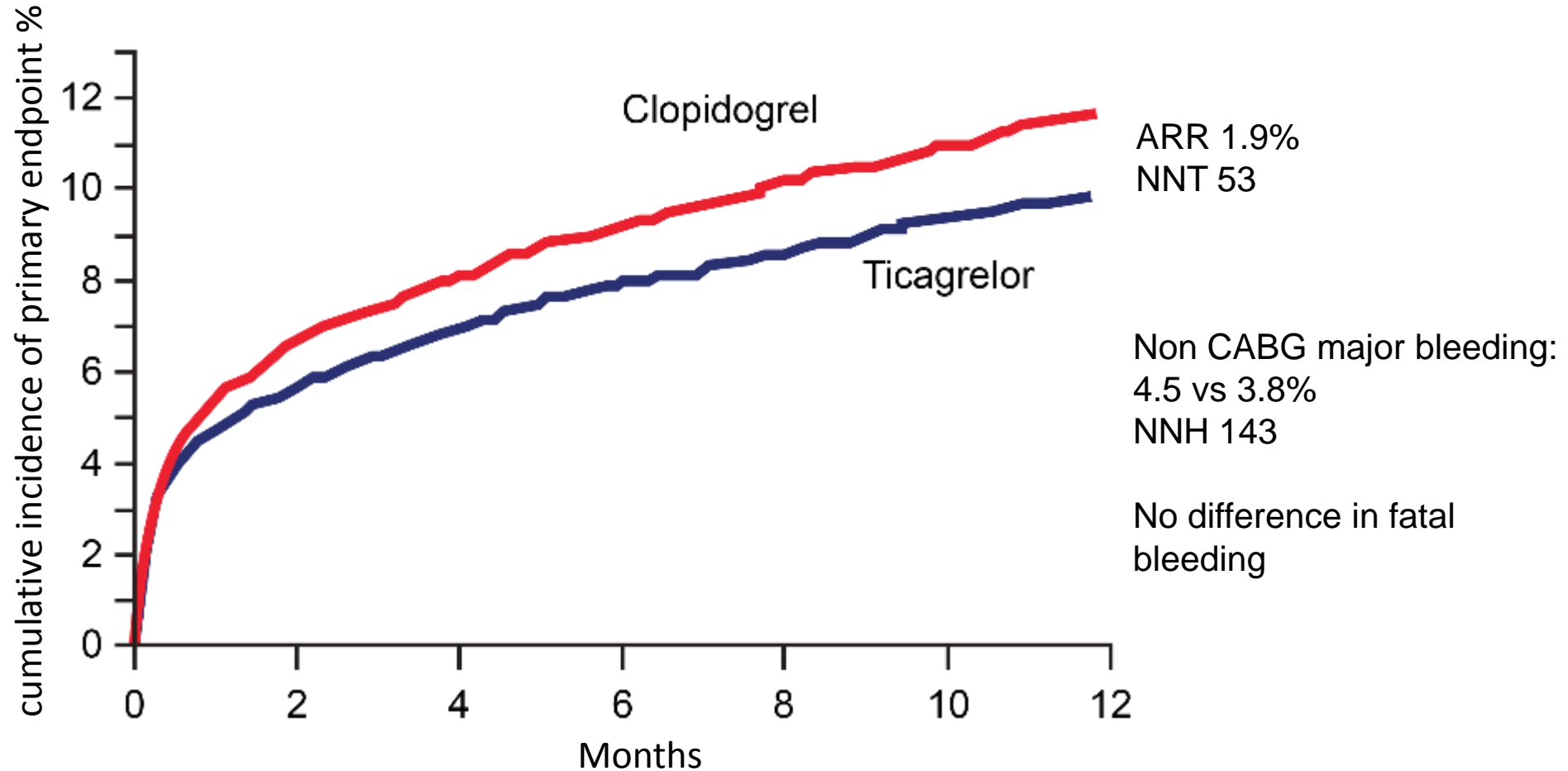
Major bleeding:  
ARI 0.6  
NNH: 166

Increase in fatal  
bleeding



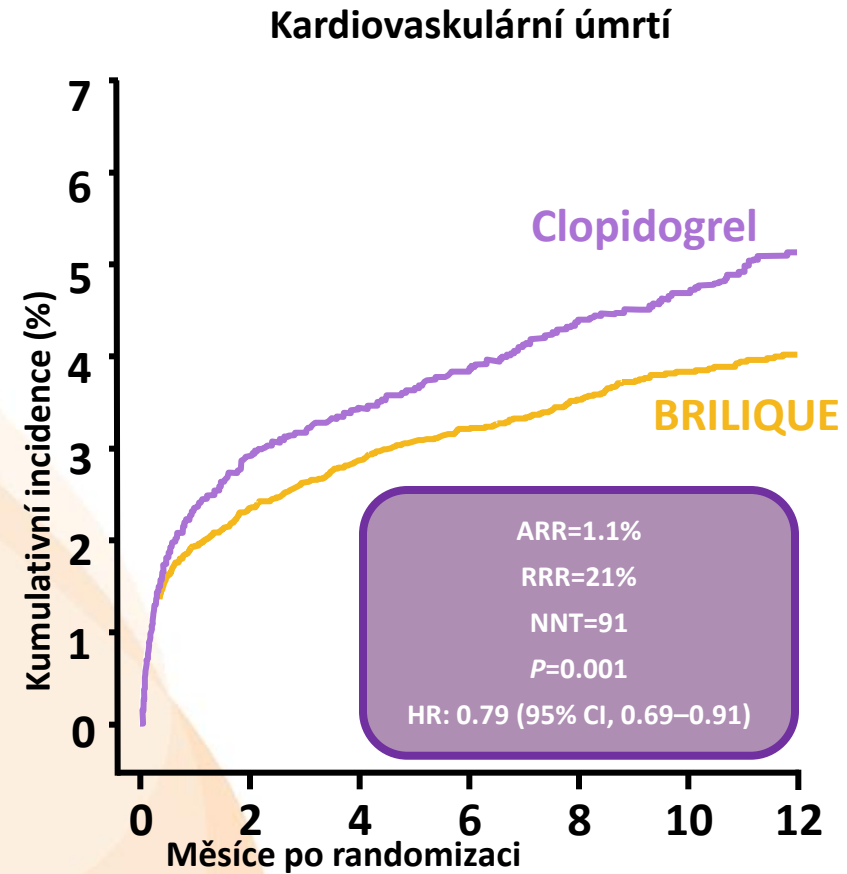
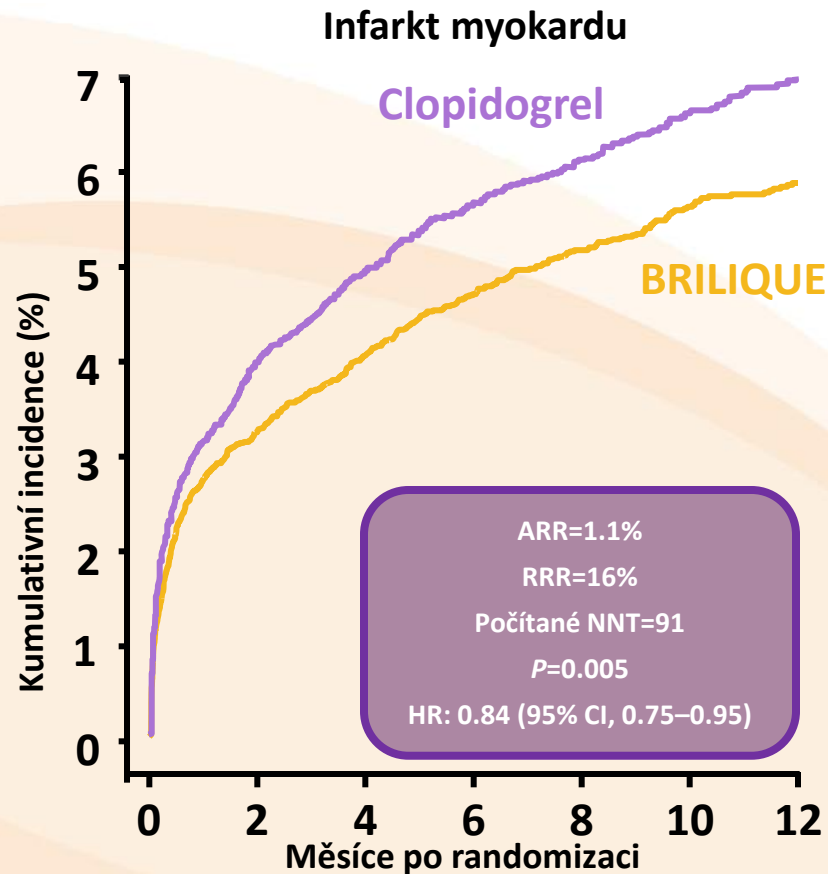
# PLATO (2009)

## Nonfatal MI, stroke or CV death





# PLATO: sekundární ukazatele účinnosti



Míra výskytu CMP se u přípravku BRILIQUE nelišila od clopidogrelu (1.3% vs 1.1%),  $P=0.225$ .

Obě skupiny užívaly ASA

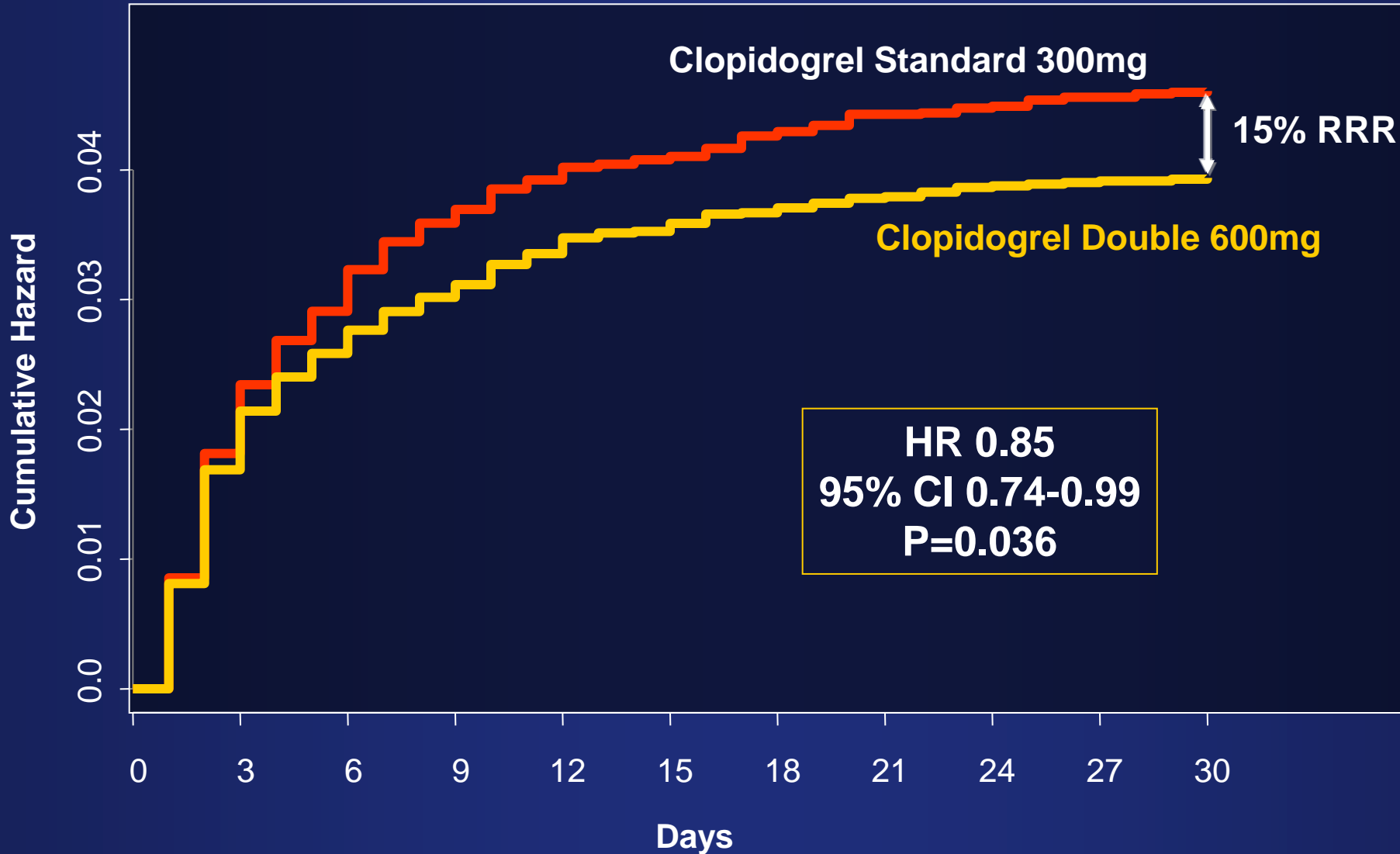
Wallentin L, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–1057.  
Wallentin L, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–1057. Supplement.  
SPC přípravku BRILIQUE



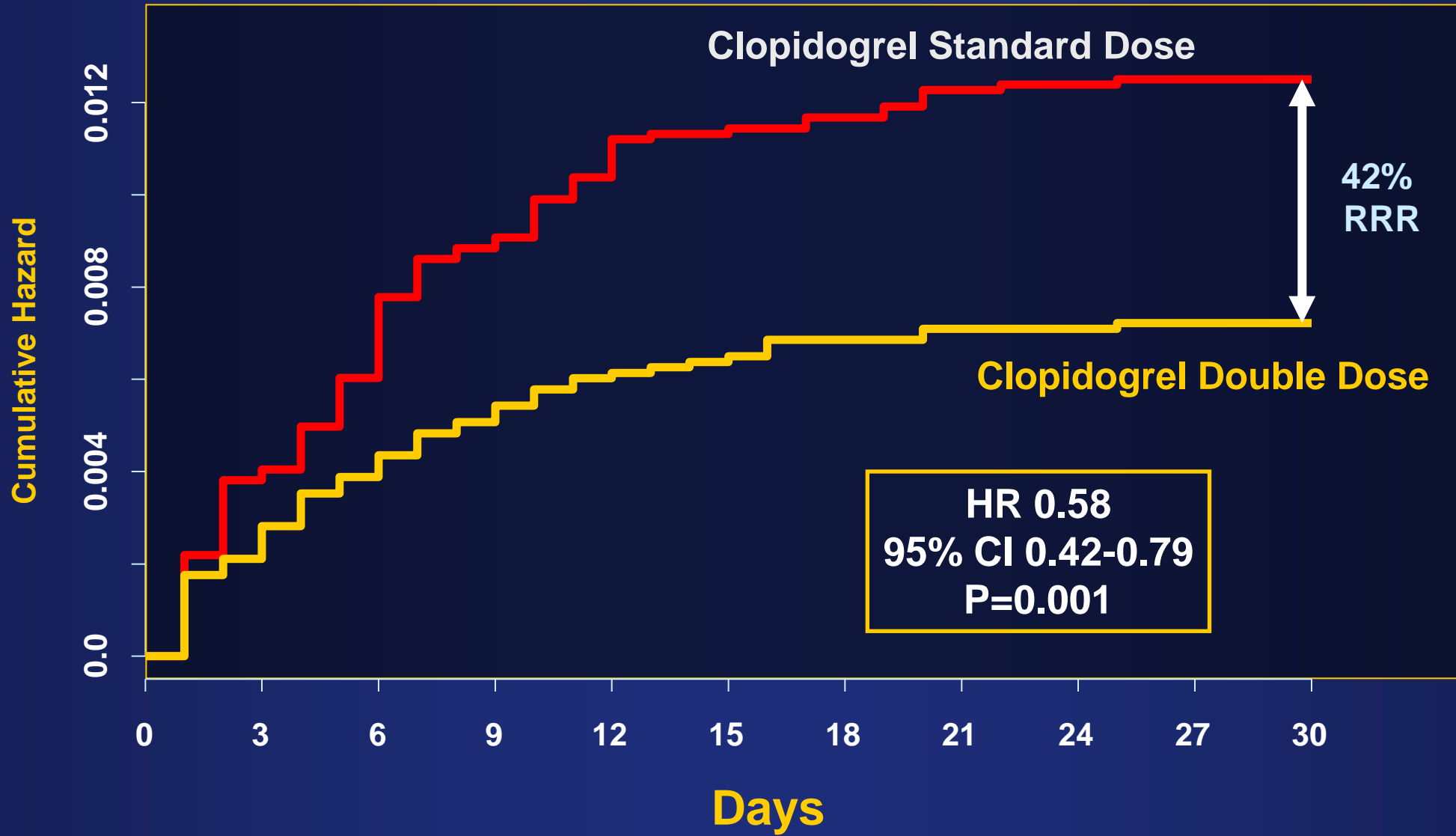
# Clopidogrel: Double vs Standard Dose

## Primary Outcome: PCI Patients

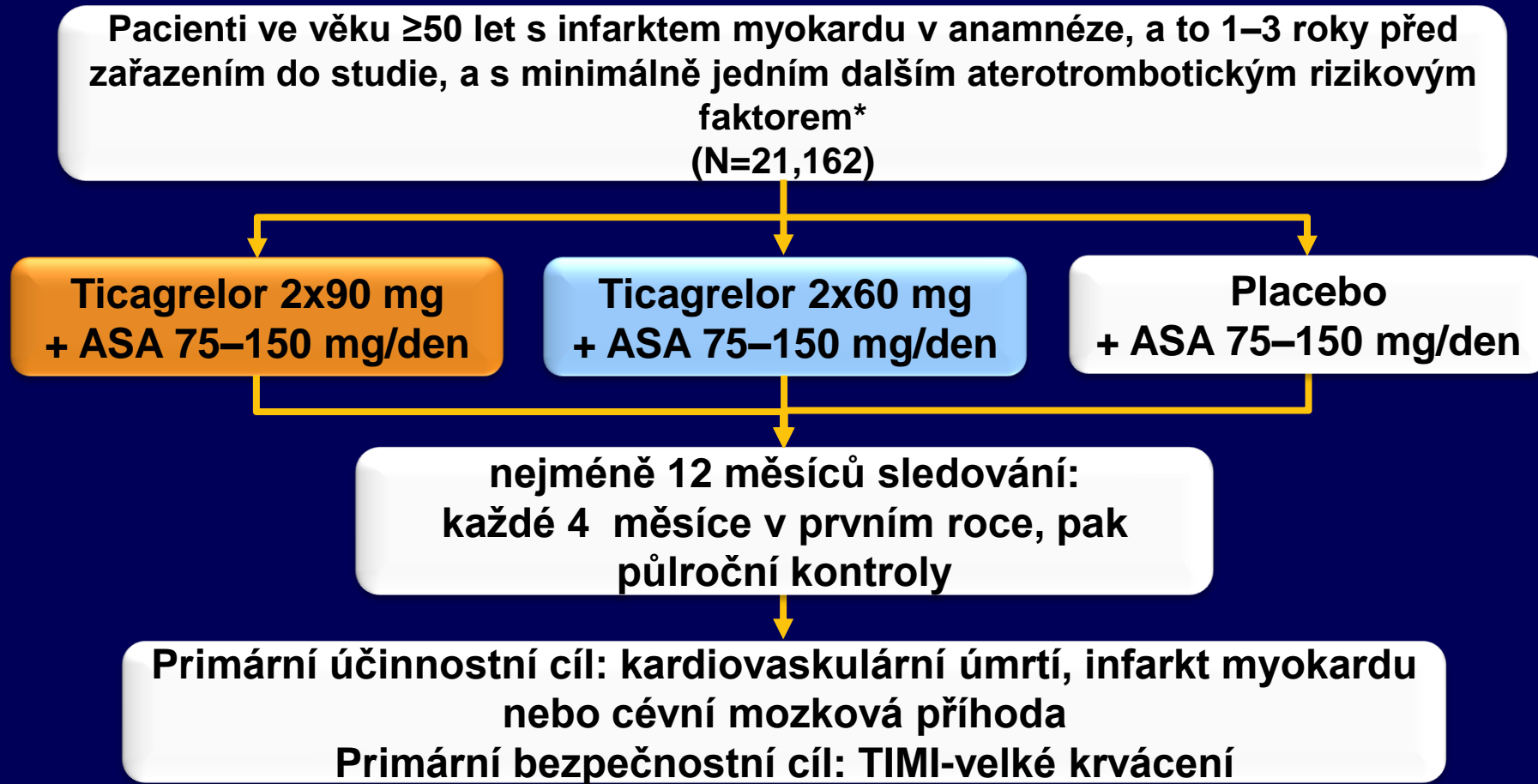
CV Death, MI or Stroke



# Clopidogrel: Double vs Standard Dose Definite Stent Thrombosis (Angio confirmed)



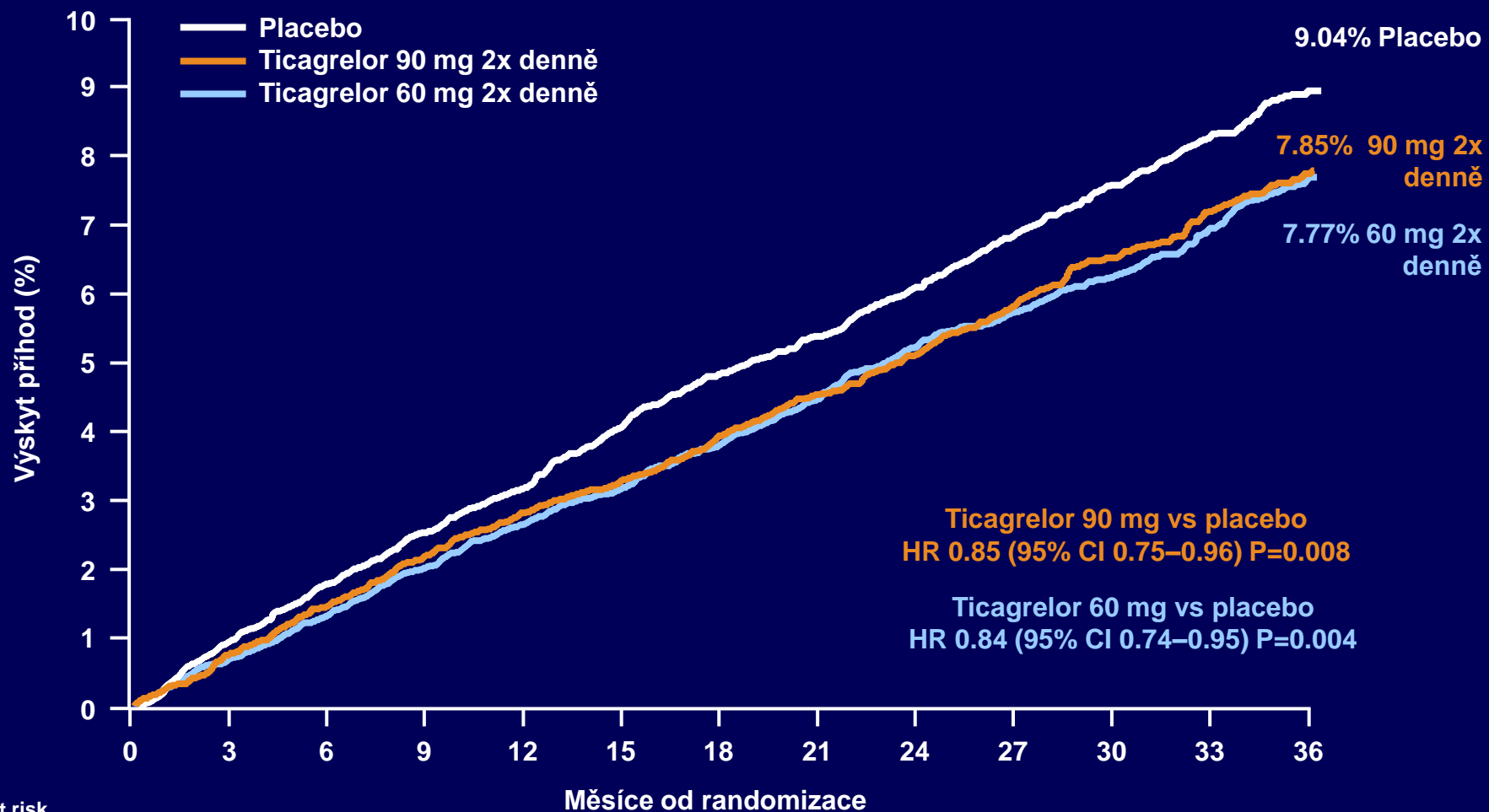
# 2014 PEGASUS-TIMI 54



\*Age  $\geq 65$  years, diabetes mellitus, second prior MI, multivessel CAD or chronic non-end stage renal disease  
bid, twice daily; CAD, coronary artery disease; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction

Bonaca MP *et al. Am Heart J* 2014;167:437–444  
Bonaca MP *et al. N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print]

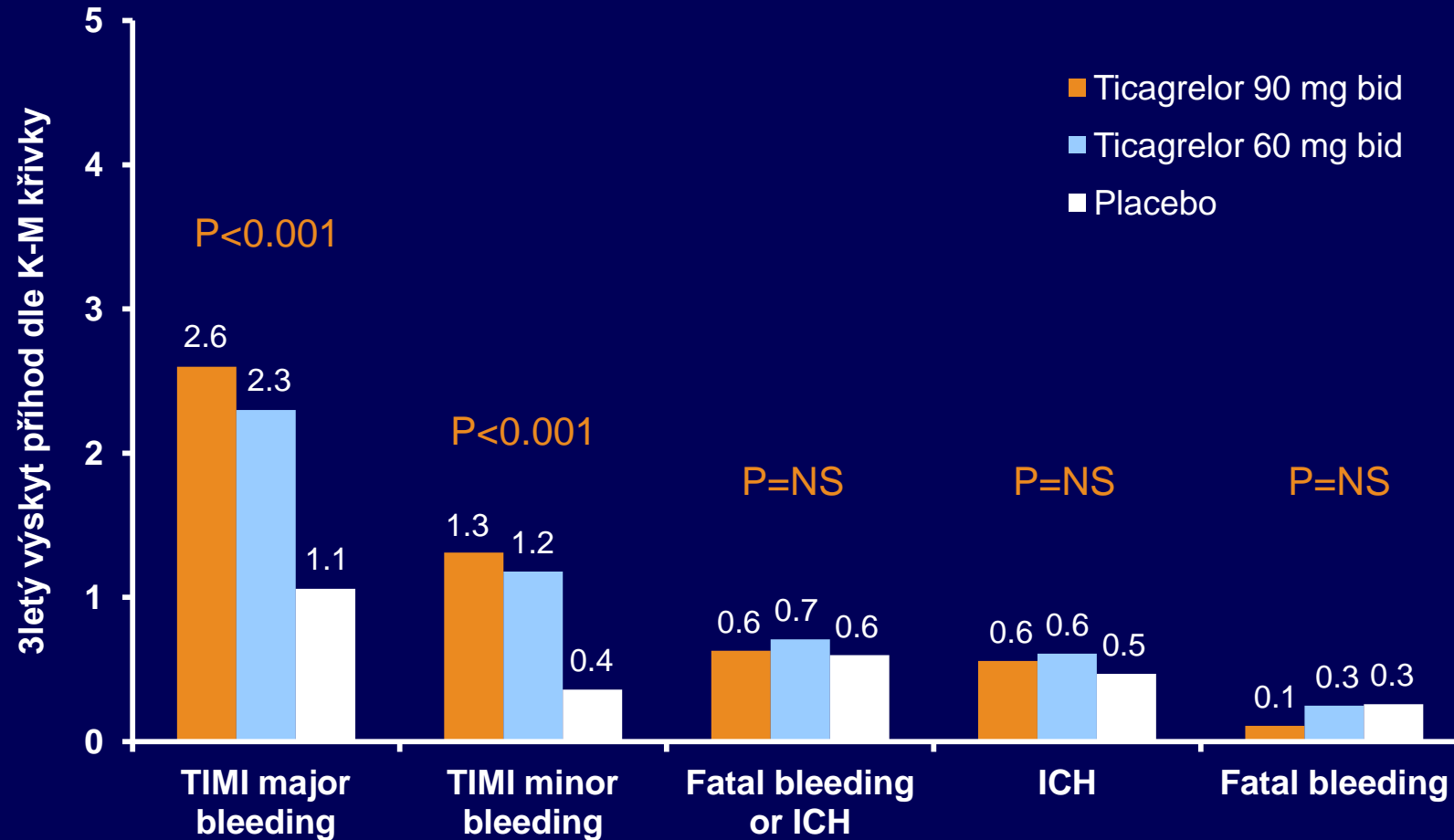
# PEGASUS-TIMI 54: Smrt, IM, CMP



	Měsíce od randomizace													
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	
Placebo	7067	6979	6892	6823	6761	6681	6508	6236	5876	5157	4343	3360	2028	
90 mg bid	7050	6973	6899	6827	6769	6719	6550	6272	5921	5243	4401	3368	2038	
60 mg bid	7045	6969	6905	6842	6784	6733	6557	6270	5904	5222	4424	3392	2055	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio

# PEGASUS-TIMI 54: krvácení

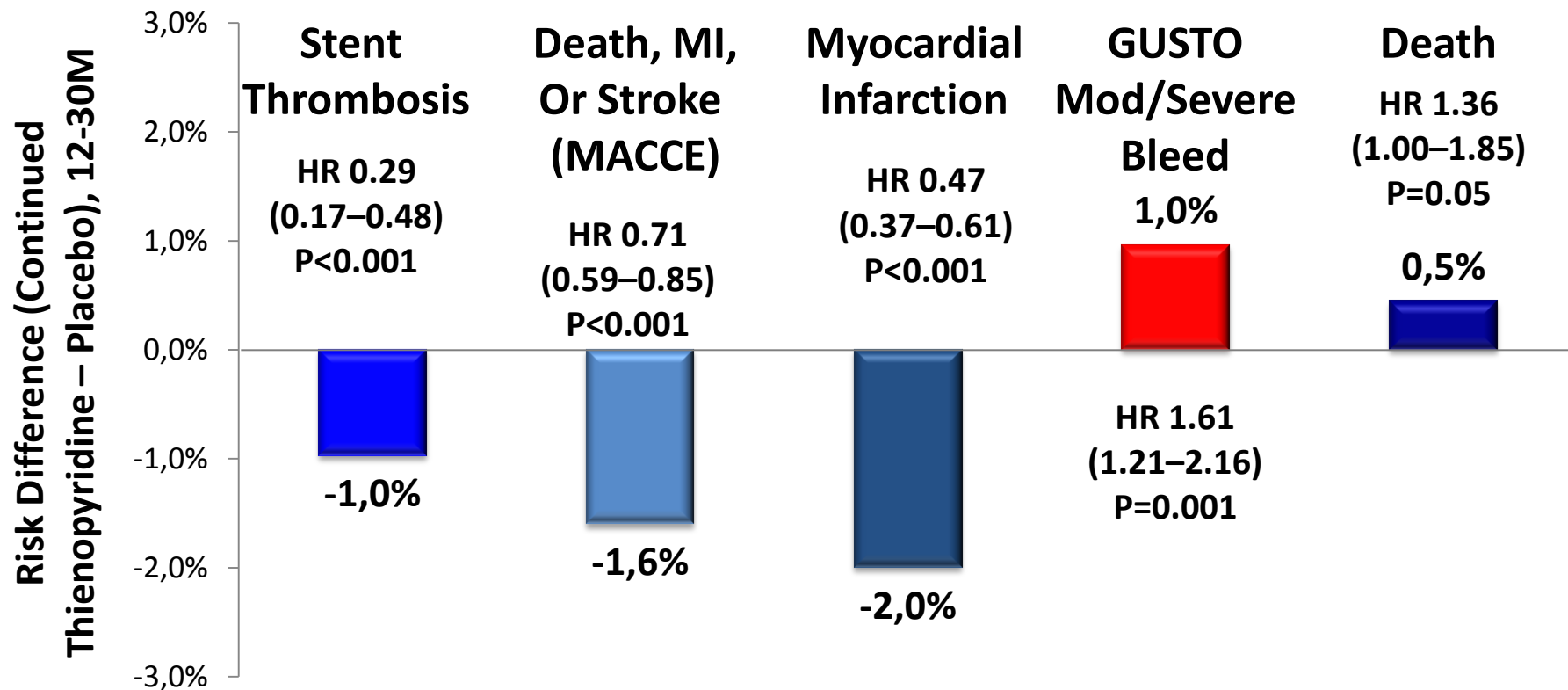


Rates are presented as 3-year Kaplan-Meier estimates  
 $P < 0.026$  indicates statistical significance

Bonaca MP *et al.* *N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print]

# DAPT After DES (2015)

- In the DAPT Study, continuation of dual antiplatelet therapy beyond 12 months in pts without bleeding event reduced ischemic complications after coronary stenting compared with aspirin alone, yet increased moderate or severe bleeding.

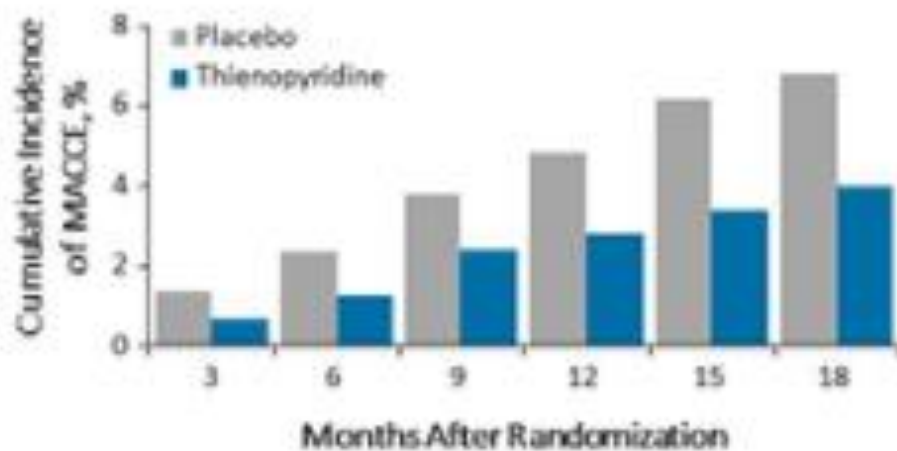


Mauri, Kereiakes, Yeh et al. *NEJM*. 2014 Dec 4;371:2155-66.

# DAPT After PCI in Patients With and Without Acute MI: Results From the DAPT Trial

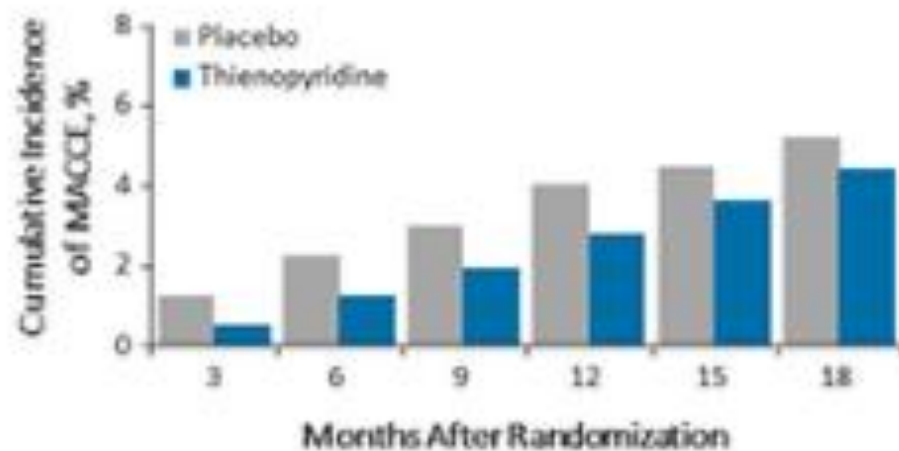
Patients Presenting With Acute MI\*

Thienopyridine vs placebo, 3.9% vs 6.8%  
(HR: 0.56,  $P < .001$ )



Patients Presenting Without Acute MI\*

Thienopyridine vs placebo, 4.4% vs 5.3%  
(HR: 0.83,  $P = .08$ )



\*From 12 to 30 months after coronary stent treatment  
Yeh RW, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2211-2221.

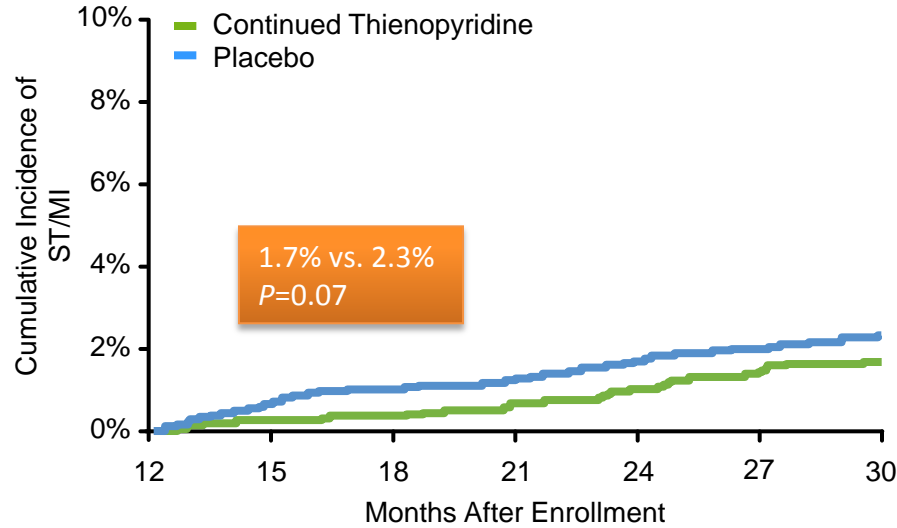


# Continued Thienopyridine vs. Placebo

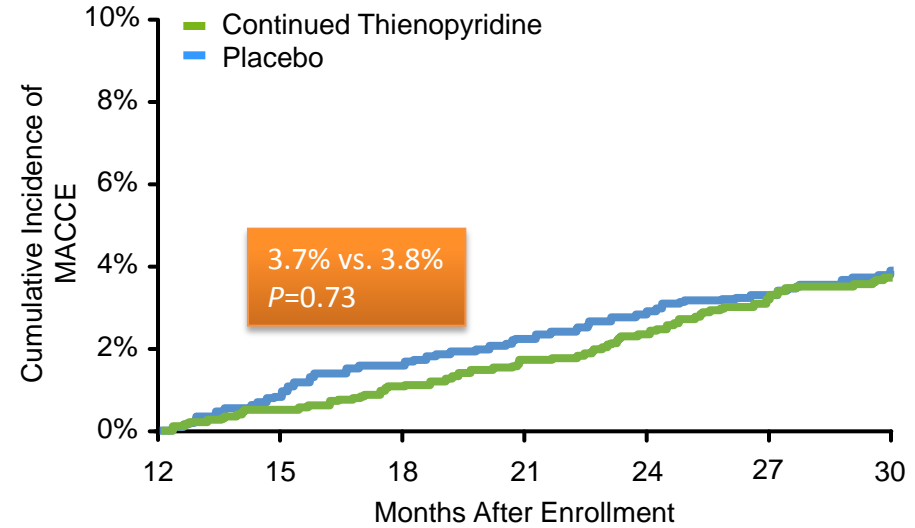
## DAPT Score <2 (Low); N=5731



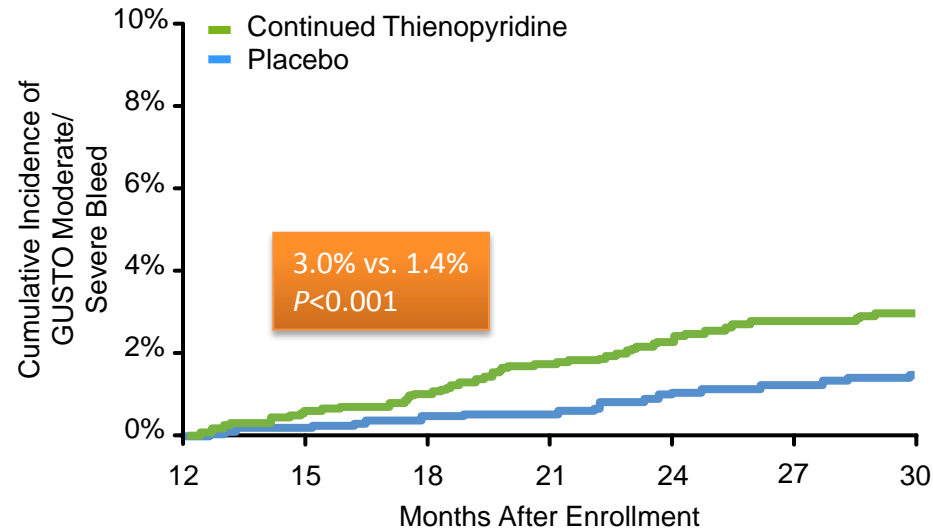
### Stent Thrombosis or MI



### MACCE



### GUSTO Moderate/Severe Bleeding

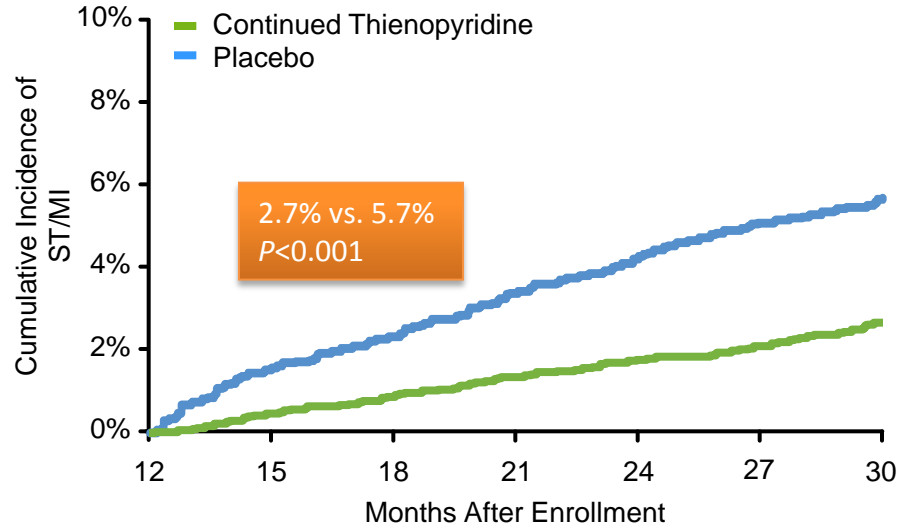


# Continued Thienopyridine vs. Placebo

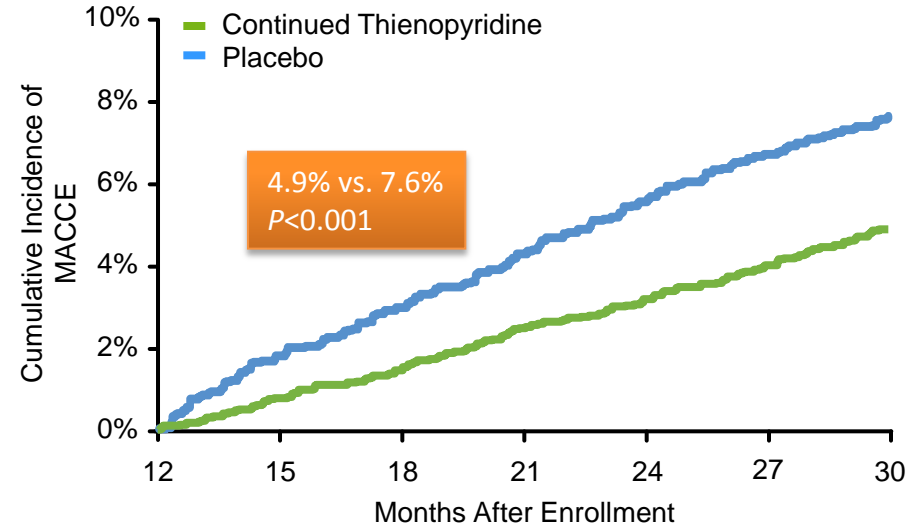
## DAPT Score $\geq 2$ (High); N=5917



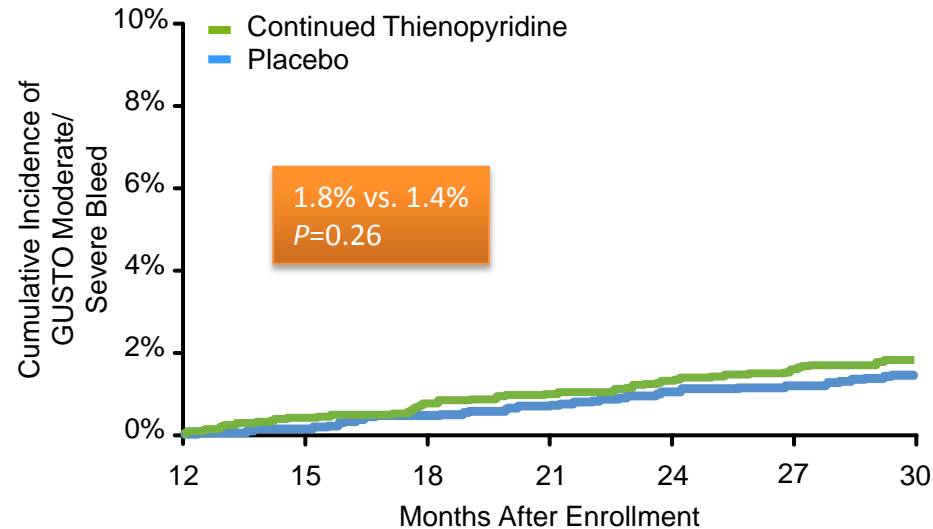
### Stent Thrombosis or MI



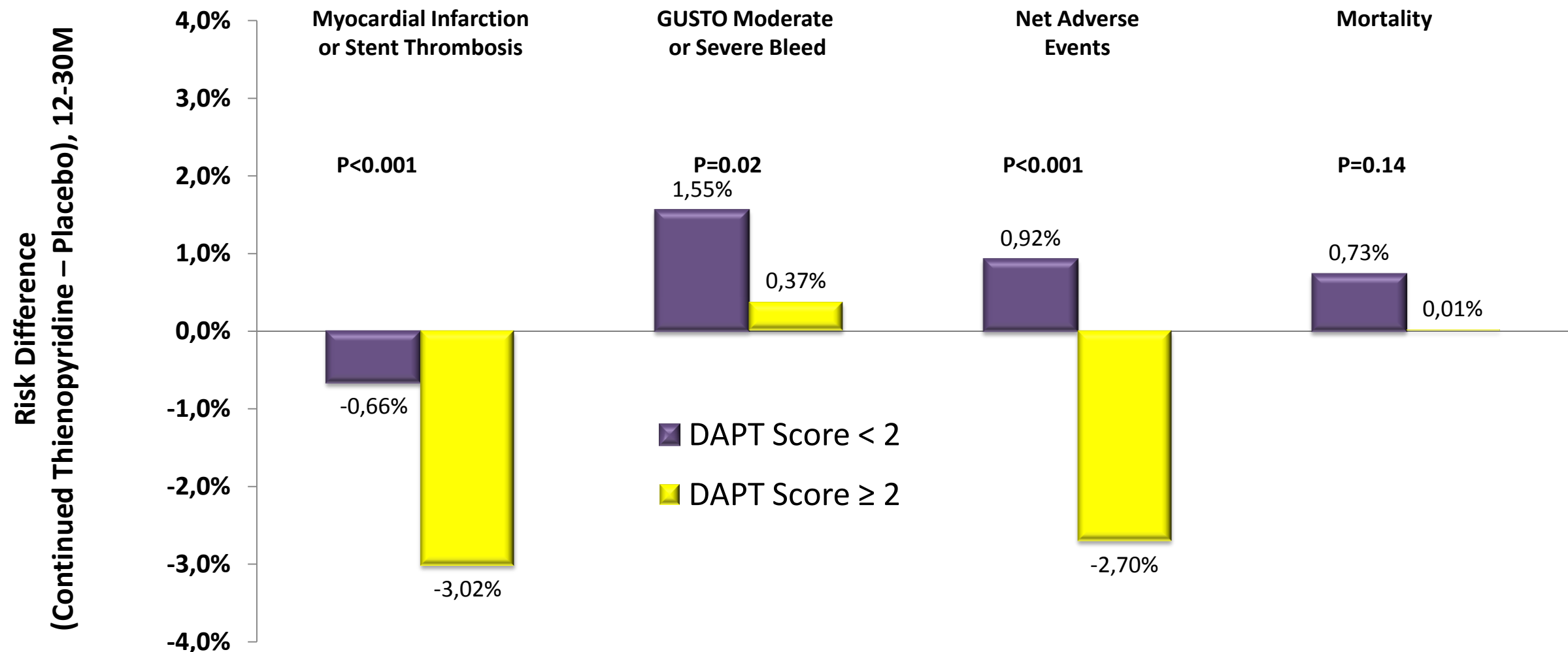
### MACCE



### GUSTO Moderate/Severe Bleeding



# Continued Thienopyridine vs. Placebo High vs. Low DAPT Score



P values are for comparison of risk differences across DAPT Score category (interaction).

# Conclusions

Among patients who have not had a major ischemic or bleeding event within the first year after PCI:

The DAPT Score identified patients for whom ischemic benefits outweighed bleeding risks, and patients for whom bleeding risks outweighed ischemic benefits.

**Low DAPT Score (< 2)**

NNT to prevent ischemia = 153

NNH to cause bleeding = 64

**High DAPT Score  $\geq 2$**

NNT to prevent ischemia = 34

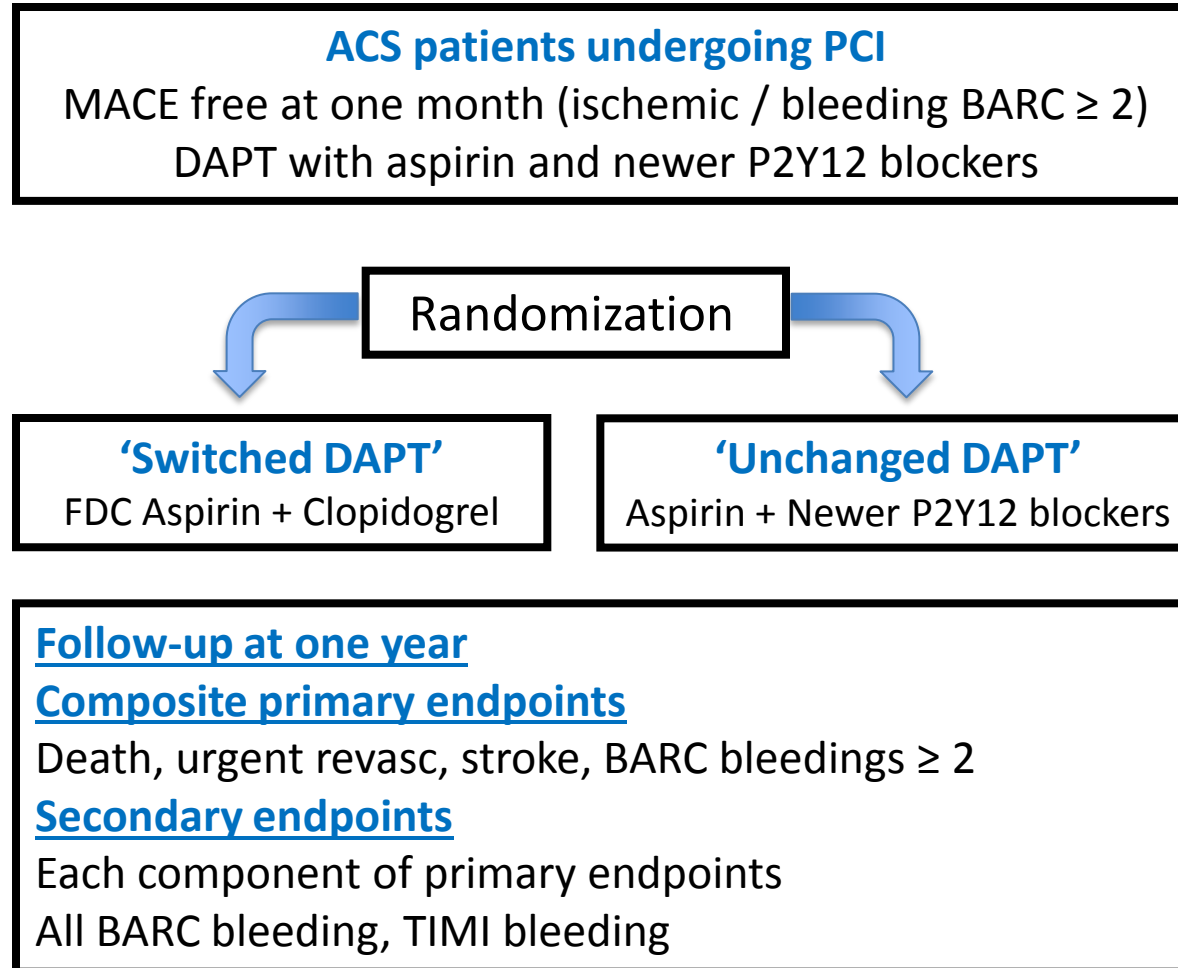
NNH to cause bleeding = 272



**DAPT Score may help clinicians decide who should,  
and who should not be treated with extended DAPT**

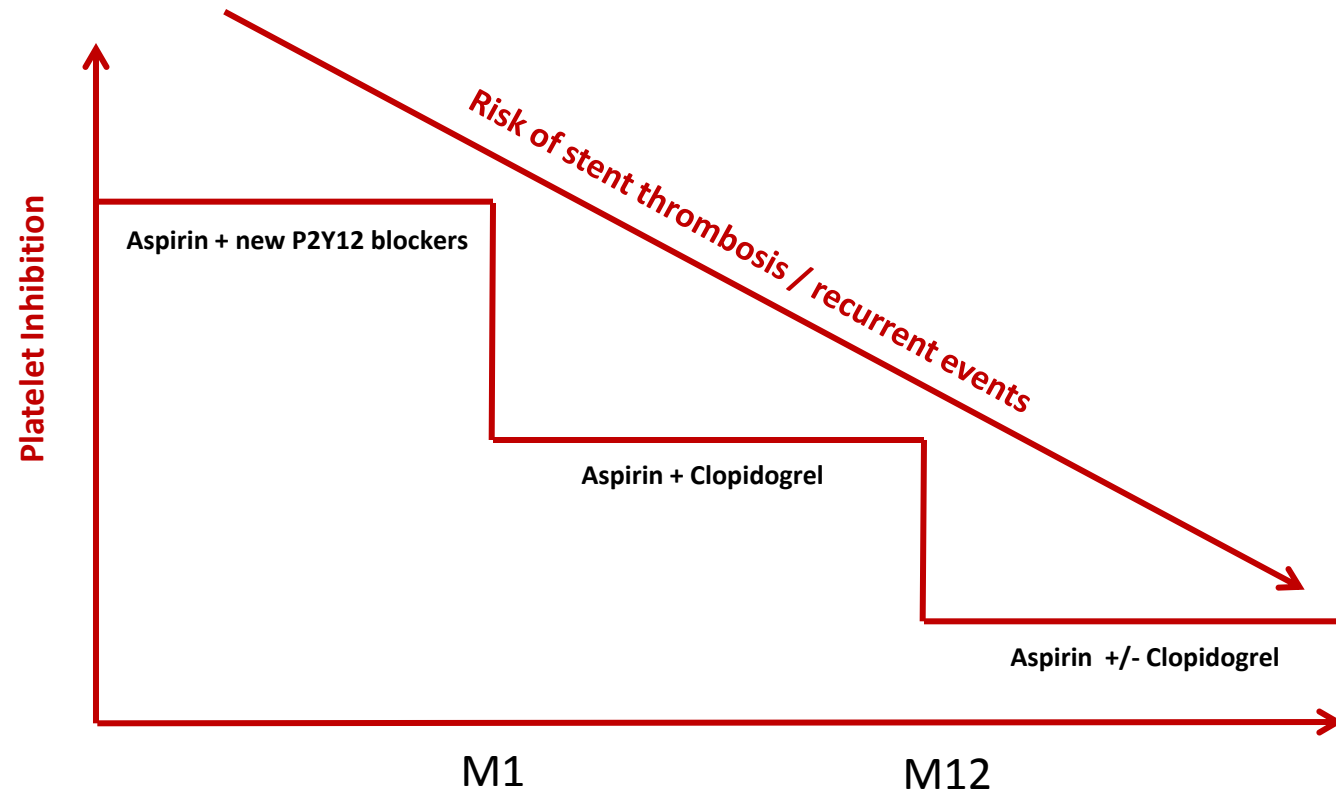


## TOPIC Study (2017)



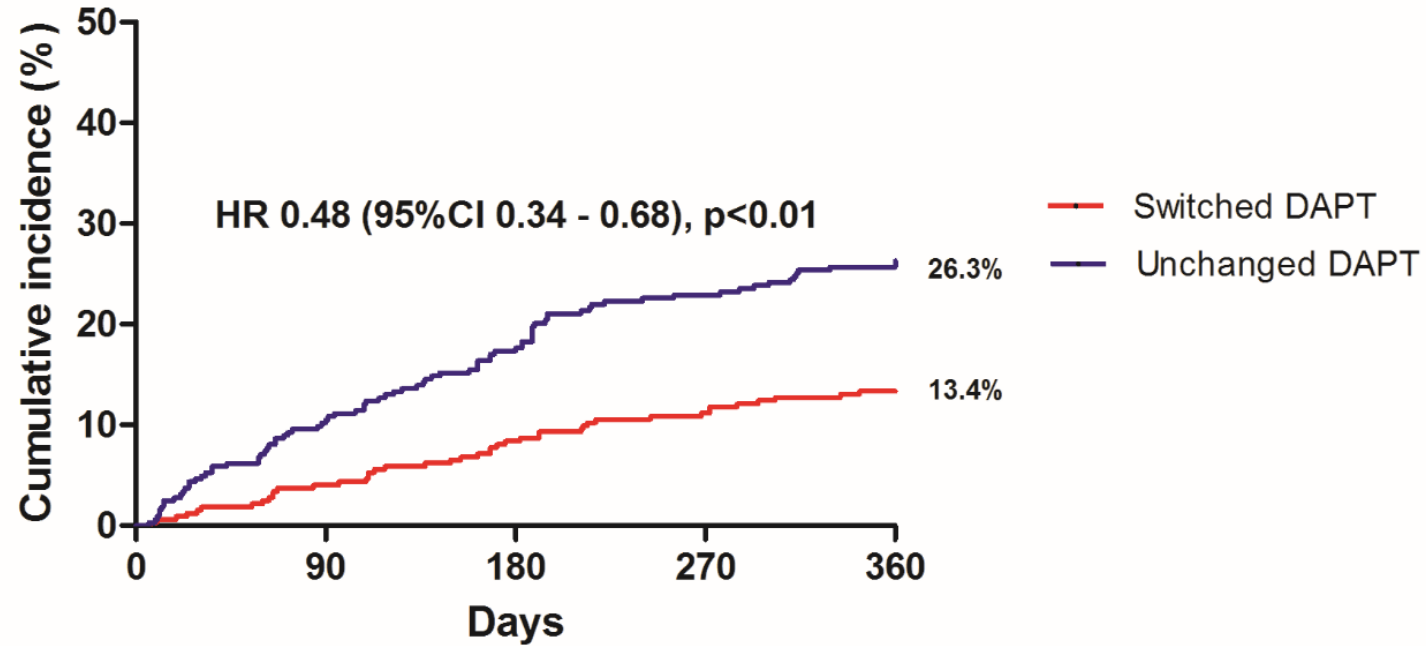


## Switched DAPT post ACS following risks evolution



# TOPIC Primary Endpoint

*Death, Urgent revasc., Stroke, BARC  $\geq 2$*



Better Prognosis with switched DAPT



## Clinical Implications

New strategy for selected post ACS patients

PCI for ACS



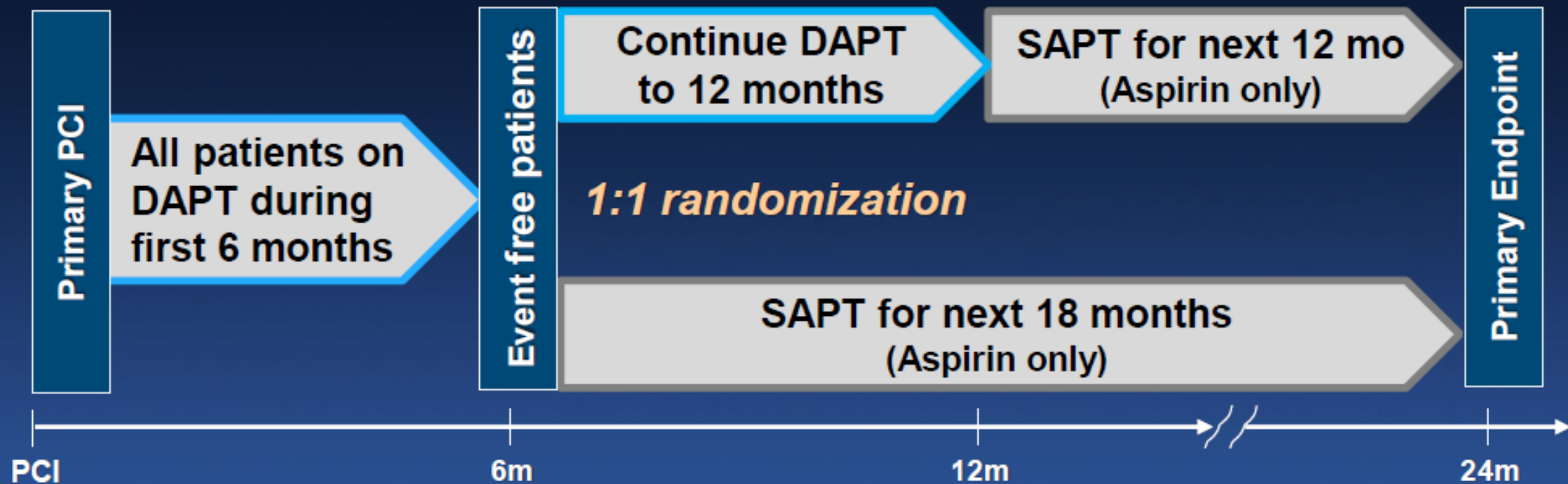
Integration of dynamic risk post ACS



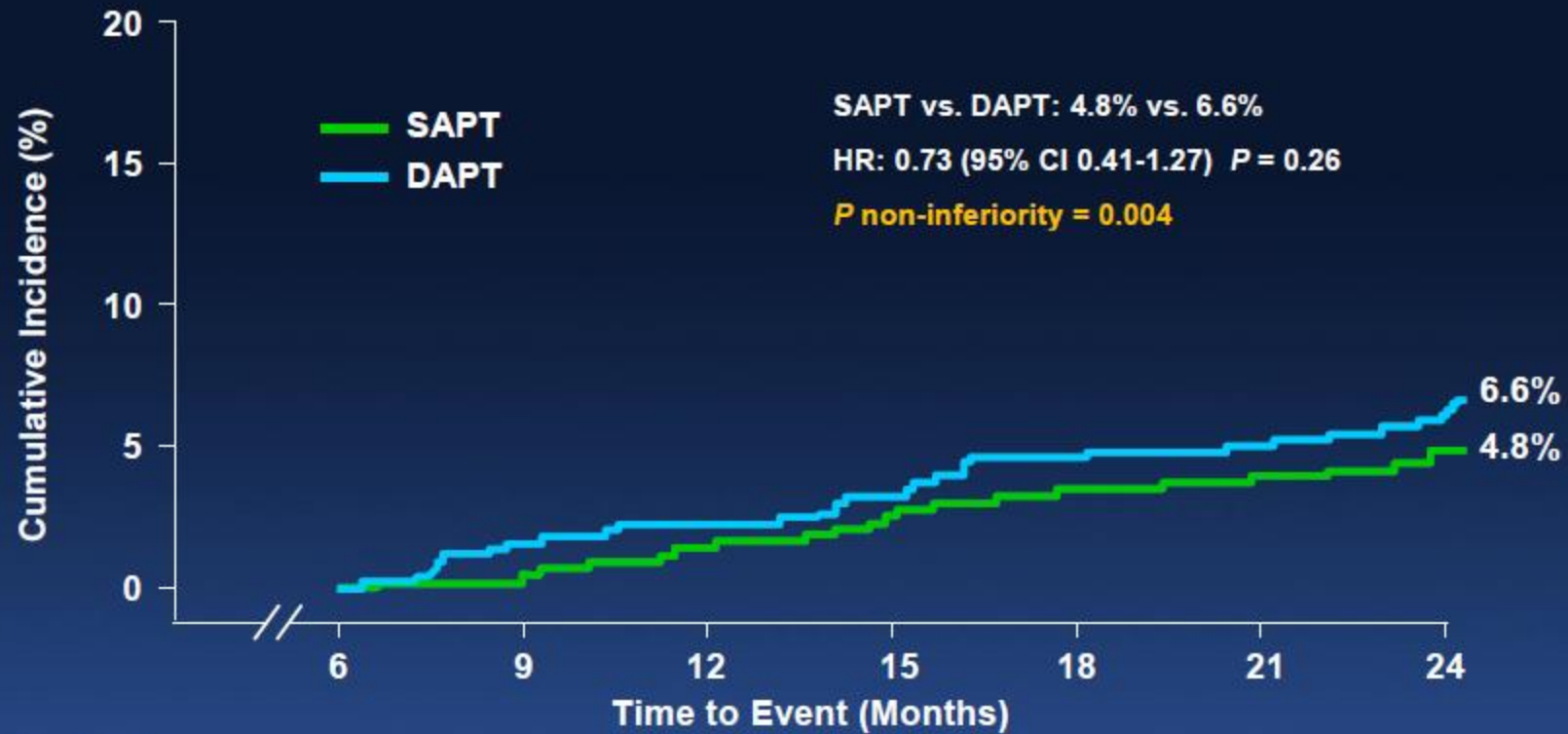
# DAPT – STEMI Trial Design 2018

Prospective, International, Randomized, Non-inferiority Trial  
STEMI Patients undergoing primary PCI with a second-generation  
Zotarolimus-eluting stent (Resolute Integrity)

Enrollment took place in 17 centers in The Netherlands, Poland, Switzerland and Norway



# Primary Endpoint: Death, MI, Revascularization, Stroke and Major Bleeding



No. at risk  
 SAPT  
 DAPT

433	428	424	419	413	411	408
437	430	426	421	412	409	403

# Faktory, které nutno zvážit

	<b>Clopidogrel</b>	<b>Prasugrel</b>	<b>Ticagrelor</b>
<b>Dávka</b>	<b>Loading 300-600mg Udržovací 75mg/d</b>	<b>60mg 10mg/d</b>	<b>180mg 90mg 2xd</b>
<b>% inhibice</b>	<b>40-60% Nespolehlivá (20% NR)</b>	<b>60-80% Spolehlivá</b>	<b>70-90% Spolehlivá</b>
<b>Plný účinek</b>	<b>4-6hod</b>	<b>30min-4hod</b>	<b>30min-4hod</b>
<b>Restaurace funkce</b>	<b>5-7 dnů</b>	<b>5-7 dnů</b>	<b>3-5 dnů</b>

# Doporučení a cílené aktualizace vytvořené pod záštitou Committee for Practice Guidelines (CPG) Evropské kardiologické společnosti (ESC) shrnují a hodnotí dostupné důkazy s cílem pomoci zdravotníkům při výběru nejlepších léčebných postupů u konkrétního pacienta trpícího daným onemocněním

Tabulka 1 – Třídy doporučení		
Třídy doporučení	Definice	Doporučená formulace
Třída I	Důkazy a/nebo všeobecný souhlas, že daná léčba nebo procedura je prospěšná, přínosná, účinná.	Je doporučeno/je indikováno.
Třída II	Rozporuplné důkazy a/nebo rozcházející se názory o přínosu/účinnosti dané léčby nebo procedury.	
Třída IIa	Váha důkazů/názorů ve prospěch přínosu/účinnosti.	Mělo by být zváženo.
Třída IIb	Přínos/účinnost méně doložen/a důkazy/názory.	Může být zváženo.
Třída III	Důkazy nebo obecná shoda, že daná léčba nebo procedura není přínosná/účinná a v některých případech může být i škodlivá.	Není doporučeno.

Tabulka 2 – Úrovně důkazů	
Úroveň důkazů A	Data pocházejí z více randomizovaných klinických studií nebo metaanalýz.
Úroveň důkazů B	Data pocházejí z jedné randomizované klinické studie nebo velkých nerandomizovaných studií.
Úroveň důkazů C	Shoda názorů odborníků a/nebo malé studie, retrospektivní studie, registry.

# Nástroje pro stratifikaci rizika rozvoje ischemie a krvácení

- Využití skóre pro hodnocení rizika, která byla specificky vytvořena k usnadnění rozhodnutí o délce trvání DAPT, by mělo být upřednostňováno před využitím jiných dostupných rizikových skóre

Tabulka 3 – Riziková skóre validovaná pro rozhodování o délce trvání duální protidestičkové léčby		
	Skóre PRECISE-DAPT	Skóre DAPT
Doba uplatnění	V době koronárního stentingu	Po 12 měsících DAPT bez komplikací
Hodnocené strategie délky trvání DAPT	Krátkodobá DAPT (3–6 měsíců) oproti standardní/dlouhodobé DAPT (12–24 měsíců)	Standardní DAPT (12 měsíců) oproti dlouhodobé DAPT (30 měsíců)
Výpočet skóre <sup>a</sup>	<p>Hb </p> <p>WBC </p> <p>Věk </p> <p>CrCl </p> <p>Předchozí krvácení </p> <p>Body skóre </p>	<p>Věk</p> <p>≥ 75 -2 body</p> <p>65 až &lt; 75 -1 bod</p> <p>&lt; 65 0 bodů</p> <p>Kouření cigaret +1 bod</p> <p>Diabetes mellitus +1 bod</p> <p>IM vstupně +1 bod</p> <p>Předchozí PCI nebo předchozí IM +1 bod</p> <p>Stent uvolňující paclitaxel +1 bod</p> <p>Průměr stentu &lt; 3 mm +1 bod</p> <p>CHF nebo EFLK &lt; 30 % +2 body</p> <p>Stent z žilního štěpu +2 body</p>
Rozmezí skóre	0 až 100 bodů	-2 až 10 bodů
Navrhovaná hraniční hodnota pro rozhodování	Skóre ≥ 25 → krátkodobá DAPT Skóre < 25 → standardní/dlouhodobá DAPT	Skóre ≥ 2 → dlouhodobá DAPT Skóre < 2 → standardní DAPT
Kalkulátor	<a href="http://www.precisedaptscore.com">www.precisedaptscore.com</a>	<a href="http://www.daptstudy.org">www.daptstudy.org</a>

CHF – městnavé srdeční selhání (congestive heart failure); CrCl – clearance kreatininu; DAPT – duální protidestičková léčba; Hb – hemoglobin; EFLK – ejekční frakce levé komory; IM – infarkt myokardu; PCI – perkutánní koronární intervence; PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy; WBC – počet leukocytů (white blood cell count).

<sup>a</sup> Skóre PRECISE-DAPT lze stanovit s pomocí nomogramu: vyznačte pacientovu hodnotu pro každou z pěti klinických proměnných tvořících skóre a veďte vertikální úsečku směrem k ose „Body“, abyste určili počet bodů získaných pro každou klinickou proměnnou. Poté sečtěte body dosažené pro jednotlivé klinické proměnné a získáte celkové skóre. Pokud jde o skóre DAPT, sečtěte pozitivní body pro každou hodnotu a od celkového skóre odečtěte věk.

# Výběr inhibitoru receptorů P2Y<sub>12</sub>

## Doporučení týkající se výběru a načasování podávání inhibitorů P2Y<sub>12</sub>

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
U pacientů s AKS je vedle kyseliny acetylsalicylové doporučován ticagrelor (nasycovací dávka 180 mg, tedy 90 mg dvakrát denně), <sup>c</sup> 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
U pacientů s AKS podstupujících PCI je vedle kyseliny acetylsalicylové doporučován prasugrel (nasycovací dávka 60 mg, denní dávka 10 mg), což se týká pacientů dosud neléčených inhibitory P2Y <sub>12</sub> s non-STE AKS nebo se zpočátku konzervativně léčenými STEMI, je-li potvrzena indikace PCI, případně u pacientů se STEMI podstupujících neodkladnou koronární katetrizaci, <sup>c</sup> není-li přítomno vysoké riziko život ohrožujícího krvácení nebo jiná kontraindikace.	I	B
U pacientů s non-STE AKS podstupujících invazivní léčbu by měla být zvážena aplikace ticagreloru (nasycovací dávka 180 mg, tedy 90 mg dvakrát denně), případně clopidogrelu (nasycovací dávka 600 mg, denní dávka 75 mg), pokud ticagrelor nepřipadá v úvahu, a to co nejdříve po potvrzení diagnózy.	IIa	C

Clopidogrel (nasycovací dávka 600 mg, denní dávka 75 mg) přidaný ke kyselině acetylsalicylové je doporučován u pacientů se stabilní ICHS podstupujících implantaci koronárního stentu a u pacientů s AKS, jimž nelze podávat ticagrelor nebo prasugrel, a to včetně osob s anamnézou nitrolebního krvácení nebo s indikací OAC.	I	A
Clopidogrel (nasycovací dávka 300 mg u pacientů ve věku ≤ 75 let, denní dávka 75 mg) přidaný ke kyselině acetylsalicylové je doporučován u pacientů se STEMI podstupujících trombolýzu.	I	A

AKS – akutní koronární syndrom; ICHS – ischemická choroba srdeční; DAPT – duální protidestičková léčba; non-STE AKS – akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST; OAC – perorální antikoagulační léčba; PCI – perkutánní koronární intervence; STEMI – infarkt myokardu s elevacemi úseku ST;  
a Třída doporučení  
b Úroveň znalosti  
c Kontraindikace ticagreloru: předchozí nitrolební krvácení nebo přetrvávající krvácení. Kontraindikace prasugrelu: předchozí nitrolební krvácení, předchozí ischemická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka, případně přetrvávající krvácení; prasugrel není doporučován u pacientů ve věku ≥ 75 let nebo s tělesnou hmotností < 60 kg.

# Important Considerations for Agent Selection

## Hx of Stroke

- Prasugrel: Contraindicated → ↑ bleeding
- Ticagrelor: not described

## Older Age

- Prasugrel: avoid if age  $\geq 75$
- Ticagrelor: no risk seen

## Low Weight

- Prasugrel: 5 mg for  $< 60$  kg
- Ticagrelor: no risk seen

## Surgery

- Prasugrel: 5-fold increase in CABG related bleeding
- Ticagrelor: ND, 24-72 hrs

## Oral Access

- No alternative routes for P2Y12s
- Cangrelor a viable option

## Comply

- Prasugrel: daily
- Ticagrelor: twice daily

## Délka trvání duální protidestičkové léčby u pacientů s akutním koronárním syndromem léčených perkutánní koronární intervencí

Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
U pacientů s AKS podstupujících implantaci koronárního stentu je doporučována DAPT kombinací inhibitoru P2Y <sub>12</sub> a kyseliny acetylsalicylové po dobu 12 měsíců, nejsou-li přítomny kontraindikace jako zvýšené riziko krvácení (např. PRECISE-DAPT ≥ 25).	I	A
U pacientů s AKS a implantací stentu vykazujících vysoké riziko krvácení (např. PRECISE-DAPT ≥ 25) je vhodné zvážit vysazení inhibitoru P2Y <sub>12</sub> po šesti měsících.	IIa	B
U pacientů s AKS léčených vstřebatelnými stenty by měla být zvážena DAPT trvající nejméně 12 měsíců.	IIa	C
U pacientů s AKS, kteří tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací, lze zvážit pokračování v DAPT po dobu delší než 12 měsíců.	IIb	A
U pacientů s IM a vysokým ischemickým rizikem, <sup>c</sup> kteří tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací, lze upřednostnit ticagrelor v dávce 60 mg 2x denně přidaný na dobu delší než 12 měsíců ke kyselině acetylsalicylové před clopidogrelem či prasugrelem.	IIb	B

# Délka trvání DAPT u pacientů s AKS léčených PCI

AKS – akutní koronární syndrom;  
 PCI – perkutánní koronární intervence  
 DAPT – duální protidestičková léčba;  
 IM – infarkt myokardu;  
 PRECISE-DAPT – PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy.

a Třída doporučení

b Úroveň znalostí

c Definováno věkem ≥ 50 let a nejméně jedním z následujících dodatečných vysoce rizikových faktorů: věk 65 let či vyšší, diabetes mellitus vyžadující farmakoterapii, druhý předchozí spontánní infarkt myokardu, postižení více koronárních tepen, případně chronická dysfunkce ledvin, definovaná odhadovanou clearance kreatininu < 60 ml/min.

Tato doporučení se vztahují na stenty podporované výsledky rozsáhlých randomizovaných studií s hodnocením výsledných klinických ukazatelů, které obdržely hodnocení CE mark (Byrne a spol.).



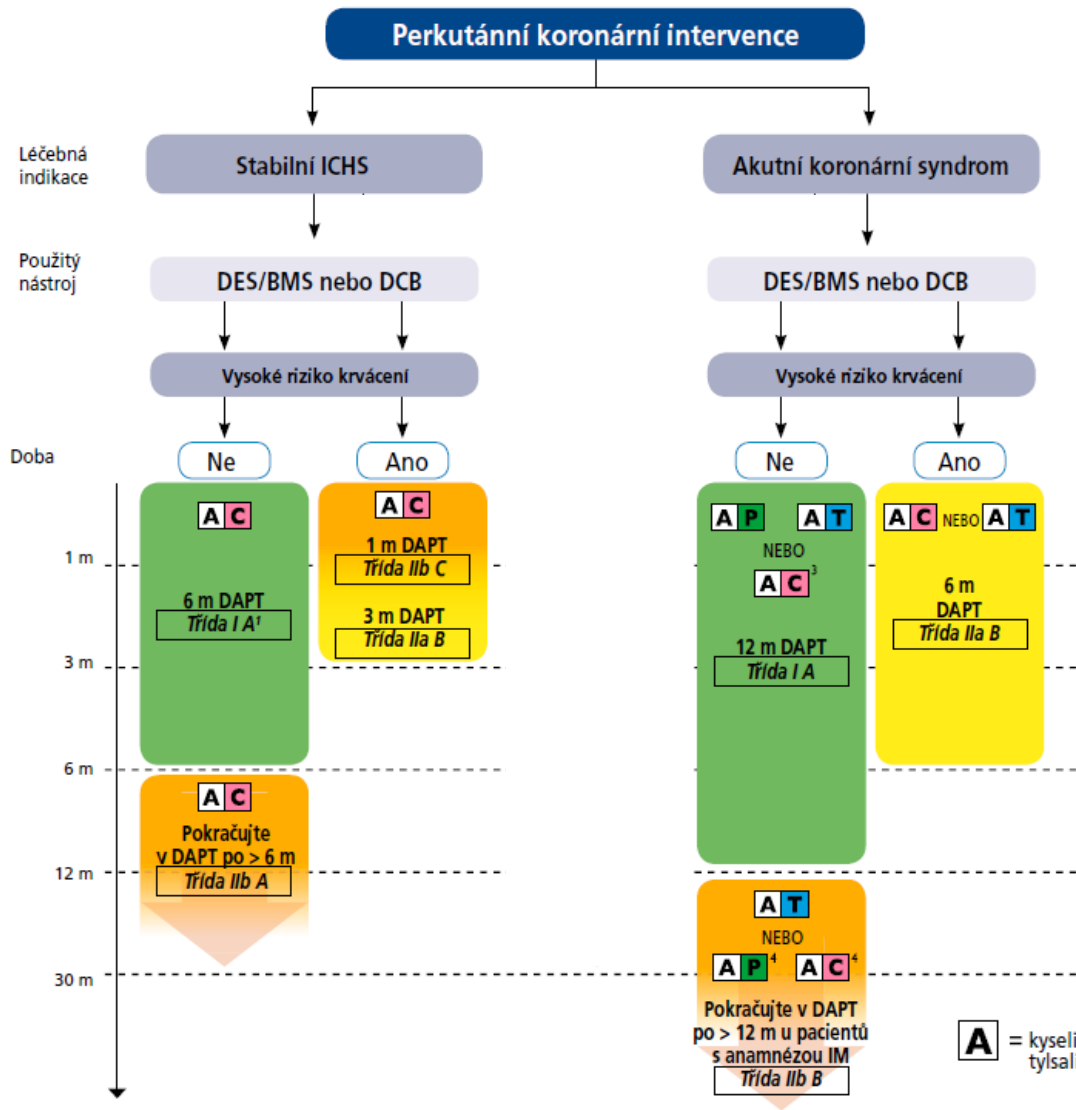
# Načasování začátku léčby daným inhibítorem receptorů P2Y<sub>12</sub>

Doporučení týkající se výběru a načasování podávání inhibitorů P2Y <sub>12</sub>		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
Předléčení inhibítorem P2Y <sub>12</sub> je obecně doporučováno u pacientů se známou anatomíí 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 (nasyčovací dávka 180 mg, tedy 90 mg dvakrát denně), případně clopidogrelu (nasyčovací dávka 600 mg, denní dávka 75 mg), pokud ticagrelor nepřipadá v úvahu, a to co nejdříve po potvrzení diagnózy.	IIa	C
U pacientů se stabilní ICHS lze zvážit předléčení clopidogrelem, jestliže pravděpodobnost provedení PCI je vysoká.	IIb	C
U pacientů s non-STE AKS, u nichž neznáme anatomii koronárních tepen, léčba prasugrelem není doporučována.	III	B

AKS – akutní koronární syndrom; ICHS – ischemická choroba srdeční; DAPT – duální protidestičková léčba; non-STE AKS – akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST; OAC – perorální antikoagulační léčba; PCI – perkutánní koronární intervence; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST;

a Třída doporučení  
b Úroveň znalosti  
c Kontraindikace ticagreloru: předchozí nitrolební krvácení nebo přetrvávající krvácení. Kontraindikace prasugrelu: předchozí nitrolební krvácení, předchozí ischemická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka, případně přetrvávající krvácení; prasugrel není doporučován u pacientů ve věku ≥ 75 let nebo s tělesnou hmotností < 60 kg.

# Duální protideštičková léčba a perkutánní koronární intervence



## Algoritmus pro DAPT u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci.

AKS – akutní koronární syndrom;  
 DAPT – duální protideštičková léčba;  
 BMS – kovový stent;  
 BRS – vstřebatelný stent (bioresorbable vascular scaffold);  
 CABG – aortokoronární bypass;  
 DCB – lékem potažený balonek (drug-coated balloon);  
 DES – lékový stent;  
 ICCHS – ischemická choroba srdeční;  
 PCI – perkutánní koronární intervence.

Vysoké riziko krvácení znamená zvýšené riziko spontánního krvácení během DAPT (např. skóre PRECISE-DAPT ≥ 25).

Barevné kódování odpovídá třídám doporučení podle ESC (zelená = třída I; žlutá = třída IIa; oranžová = třída IIb). Léčebné postupy uvedené na stejném řádku jsou řazeny abecedně, aniž by nějaké doporučení bylo upřednostněno (není-li jasně uvedeno jinak).

- Po PCI s DCB šest měsíců. DAPT by měla být zvážena (třída IIa B).
- Pokud u pacienta není indikován prasugrel či ticagrelor.
- Pokud u pacienta není indikován ticagrelor.

# Duální protideštičková léčba u pacientů podstupujících CABG pro AKS

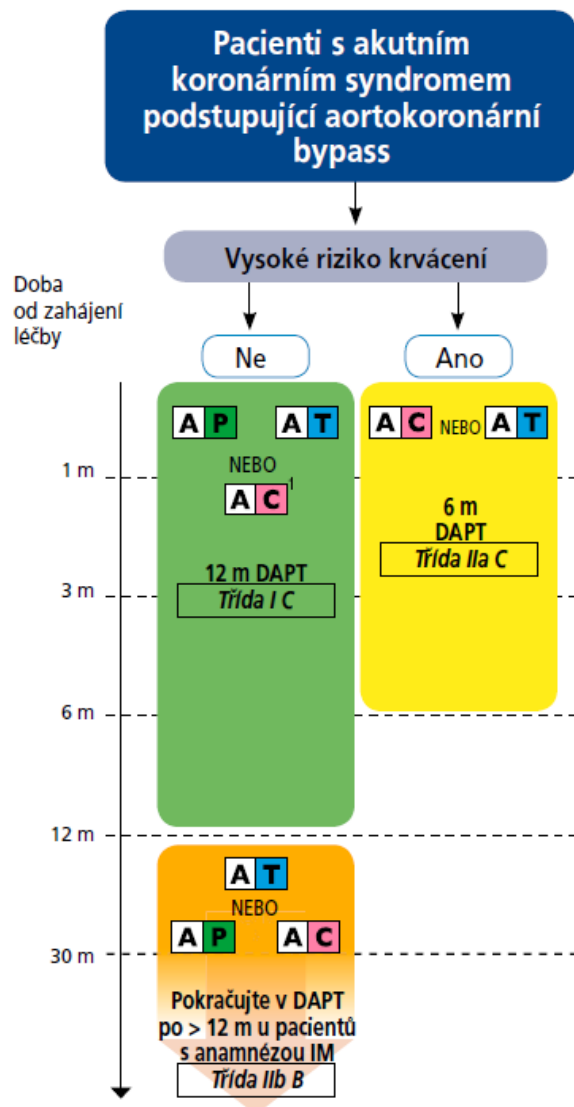
Duální protideštičková léčba u pacientů léčených kardiokirurgickou operací pro stabilní či nestabilní ICHS		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
Doporučuje se, aby tým kardiologů a kardiokirurgů (kardiotým) posuzoval individuální rizika krvácení a rozvoje ischemie s tím, že na základě této rozvahy vždy načasuje CABG a naplánuje antitrombotickou léčbu.	I	C
U pacientů léčených kyselinou acetylsalicylovou, kteří musejí podstoupit elektivní kardiokirurgický zákrok, se doporučuje pokračovat v každodenním užívání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové po celé perioperační období.	I	C
U pacientů léčených DAPT po implantaci koronárního stentu, kteří se následně podrobí kardiokirurgické operaci, je doporučován návrat k užívání inhibitoru P2Y <sub>12</sub> co nejdříve po operaci, jakmile je tento krok bezpečný, aby DAPT mohla pokračovat po celou doporučenou dobu.	I	C
U pacientů léčených DAPT pro AKS (STEMI, non-STEMI) se doporučuje včasný návrat k DAPT po provedení CABG, jakmile je to považováno za bezpečné a pokud nevyžadují OAC. DAPT má být podávána po dobu 12 měsíců.	I	C
U pacientů s CABG a předchozím IM, kteří jsou vysoce ohroženi závažným krvácením (např. PRECISE-DAPT ≥ 25), by mělo být zváženo vysazení inhibitoru P2Y <sub>12</sub> po šesti měsících.	IIa	C
U pacientů recentně léčených inhibitory P2Y <sub>12</sub> lze zvážit plánování kardiokirurgických zákroků na základě testování funkce trombocytů.	IIb	B
U pacientů s vysokým rizikem ischemie, předchozím IM a CABG, kteří tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací, lze zvážit prodloužení DAPT na dobu delší než 12 měsíců (a to až 36 měsíců).	IIb	C

AKS – akutní koronární syndrom; CABG – aortokoronární bypass; DAPT – duální protideštičková léčba; IM – infarkt myokardu; non-STE AKS – akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST; OAC – perorální antikoagulační léčba; PRECISE-DAPT – PREdicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy; STEMI – infarkt myokardu s elevacemi úseku ST.

a Třída doporučení

b Úroveň znalostí

# Duální protideštičková léčba u pacientů podstupujících CABG pro AKS



## Algoritmus pro DAPT u pacientů s AKS podstupujících aortokoronární bypass.

Vysoké riziko krvácení znamená zvýšené riziko spontánního krvácení během DAPT (např. skóre PRECISE-DAPT  $\geq 25$ ). Barevné kódování odpovídá třídám doporučení podle ESC (zelená = třída I; žlutá = třída IIa; oranžová = třída IIb). Léčebné postupy uvedené na stejném řádku jsou řazeny abecedně, aniž by nějaké doporučení bylo upřednostněno (není-li jasně uvedeno jinak).

1: Pokud u pacienta není indikován prasugrel či ticagrelor.

AKS – akutní koronární syndrom;  
 DAPT – duální protideštičková léčba;  
 CABG – aortokoronární bypass;  
 PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy.

**A** = kyselina acetylsalicylová    **C** = clopidogrel  
**P** = prasugrel    **T** = ticagrelor

# Duální protidestičková léčba u pacientů s AKS léčených konzervativním způsobem

Délka trvání duální protidestičkové léčby u pacientů s akutním koronárním syndromem léčených konzervativním postupem		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
U pacientů s AKS léčených pouze farmakoterapií zahrnující i DAPT se doporučuje pokračovat v podávání inhibitoru P2Y <sub>12</sub> (ticagreloru nebo clopidogrelu) po dobu 12 měsíců.	I	A
Ticagrelor je doporučován spíše než clopidogrel s výjimkou případů, kdy riziko krvácení převáží nad potenciálním přínosem ve smyslu prevence ischemie.	I	B
U pacientů s AKS léčených pouze farmakoterapií, kteří mají vysoké riziko krvácení (např. PRECISE-DAPT ≥ 25), je namísto zvážit DAPT alespoň po dobu jednoho měsíce.	IIa	C
U pacientů s anamnézou IM a vysokým rizikem rozvoje ischemie, <sup>c</sup> kteří podstupují jen farmakoterapii a tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací, lze zvážit DAPT ve formě kombinace 60 mg ticagreloru 2x denně a kyseliny acetylsalicylové po dobu od 12 do 36 měsíců.	IIb	B
U pacientů s anamnézou IM neléčených implantací koronárního stentu, kteří tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací a které nebylo možno léčit ticagrelorem, lze zvážit pokračování v terapii kombinací clopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové po dobu delší než 12 měsíců.	IIb	C
Prasugrel není doporučován pro pacienty s AKS léčené konzervativním postupem.	III	B

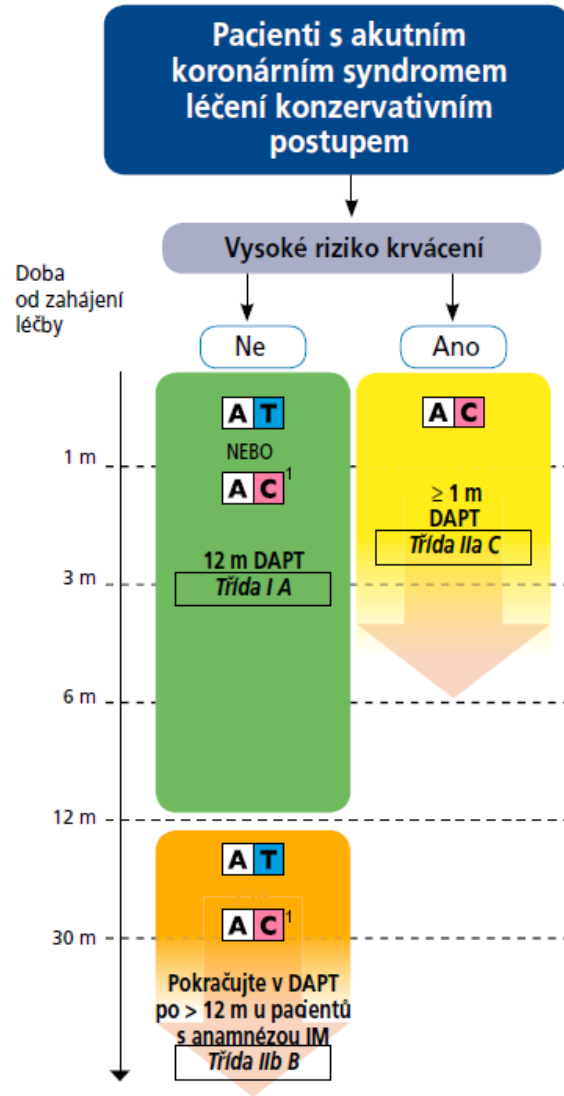
AKS – akutní koronární syndrom;  
 CrCl – clearance kreatininu;  
 DAPT – duální protidestičková léčba;  
 IM – infarkt myokardu;  
 PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy.

a Třída doporučení

b Úroveň znalosti

c Definováno věkem ≥ 50 let a nejmeně jedním z následujících dodatečných vysoce rizikových rysů: věk 65 let či vyšší, diabetes mellitus vyžadující farmakoterapii, druhy předchozí spontánní infarkt myokardu, postižení více koronárních tepen, případně chronická dysfunkce ledvin, definována odhadovanou clearance kreatininu < 60 ml/min.

# Duální protidestičková léčba u pacientů s AKS léčených konzervativním způsobem



## Algoritmus pro DAPT u pacientů s akutním koronárním syndromem léčených konzervativním postupem.

Vysoké riziko krvácení znamená zvýšené riziko spontánního krvácení během DAPT (např. skóre PRECISE-DAPT  $\geq 25$ ). Barevné kódování odpovídá třídám doporučení podle ESC (zelená = třída I; žlutá = třída IIa; oranžová = třída IIb). Léčebné postupy uvedené na stejném řádku jsou řazeny abecedně, aniž by nějaké doporučení bylo upřednostněno (není-li jasně uvedeno jinak).

AKS – akutní koronární syndrom;  
DAPT – duální protidestičková léčba;  
PRECISE-DAPT – PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy.

1: Pokud u pacienta není indikován prasugrel či ticagrelor.

**A** = kyselina acetylsalicylová    **C** = clopidogrel    **T** = ticagrelor

# Elektivní nekardiální operace u pacientů užívajících duální protidestičkovou léčbu

Duální protidestičková léčba u pacientů podstupujících elektivní nekardiální operaci				
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>		
Doporučuje se pokračovat v podávání kyseliny acetylsalicylové perioperačně, pokud to riziko krvácení dovolí, a vrátit se k doporučené antiagregační terapii co nejdříve po operaci.	I	B	Účast multidisciplinárního týmu odborníků by měla být zvážena při předoperačním vyšetřování pacientů, u nichž je před elektivní operací indikována DAPT.	IIa C
Po implantaci koronárního stentu je možno zvážit elektivní operaci vyžadující vysazení inhibitoru P2Y <sub>12</sub> s odstupem jednoho měsíce, a to nezávisle na typu stentu, jestliže lze po celé perioperační období podávat kyselinu acetylsalicylovou.	IIa	B	U pacientů s nedávným IM nebo s jinými rysy svědčícími pro vysoké riziko rozvoje ischemie <sup>c</sup> vyžadující DAPT je vhodné elektivní operaci odložit až o šest měsíců.	IIb C
			Pokud musí být před operací vysazeny oba protidestičkové léky, lze zvážit podávání nitrožilního protidestičkového léku, zvláště pokud je operace prováděna v prvním měsíci po implantaci stentu.	IIb C
			U pacientů s nekardiální operací se nedoporučuje přerušovat DAPT v prvním měsíci léčby.	III B

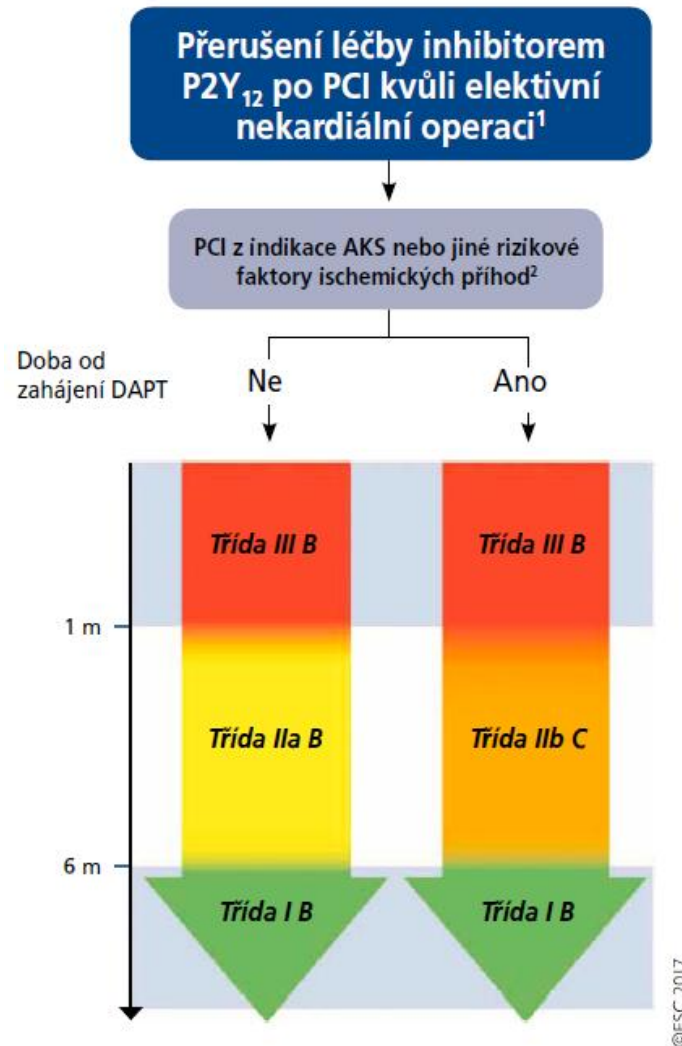
DAPT – duální protidestičková léčba; IM – infarkt myokardu.

<sup>a</sup> Třída doporučení

<sup>b</sup> Úroveň znalostí

<sup>c</sup> Rizikové faktory rozvoje ischemie jsou uvedeny v tabulce 5.

# Elektivní nekardiální operace u pacientů užívajících duální protidestičkovou léčbu



## Načasování elektivní nekardiální operace u pacientů na duální protidestičkové léčbě (DAPT) po perkutánní koronární intervenci (PCI).

Barevné kódování odpovídá třídám doporučení podle ESC (zelená = třída I; žlutá = třída IIa; oranžová = třída IIb).  
AKS – akutní koronární syndrom  
ESC – Evropská kardiologická společnost

1 Při velkém chirurgickém zákroku do šesti měsíců po PCI je doporučována dostupnost katetizační laboratoře s nepřetržitým provozem.

2 Rizikové faktory ischemických příhod jsou uvedeny v tabulce 5.



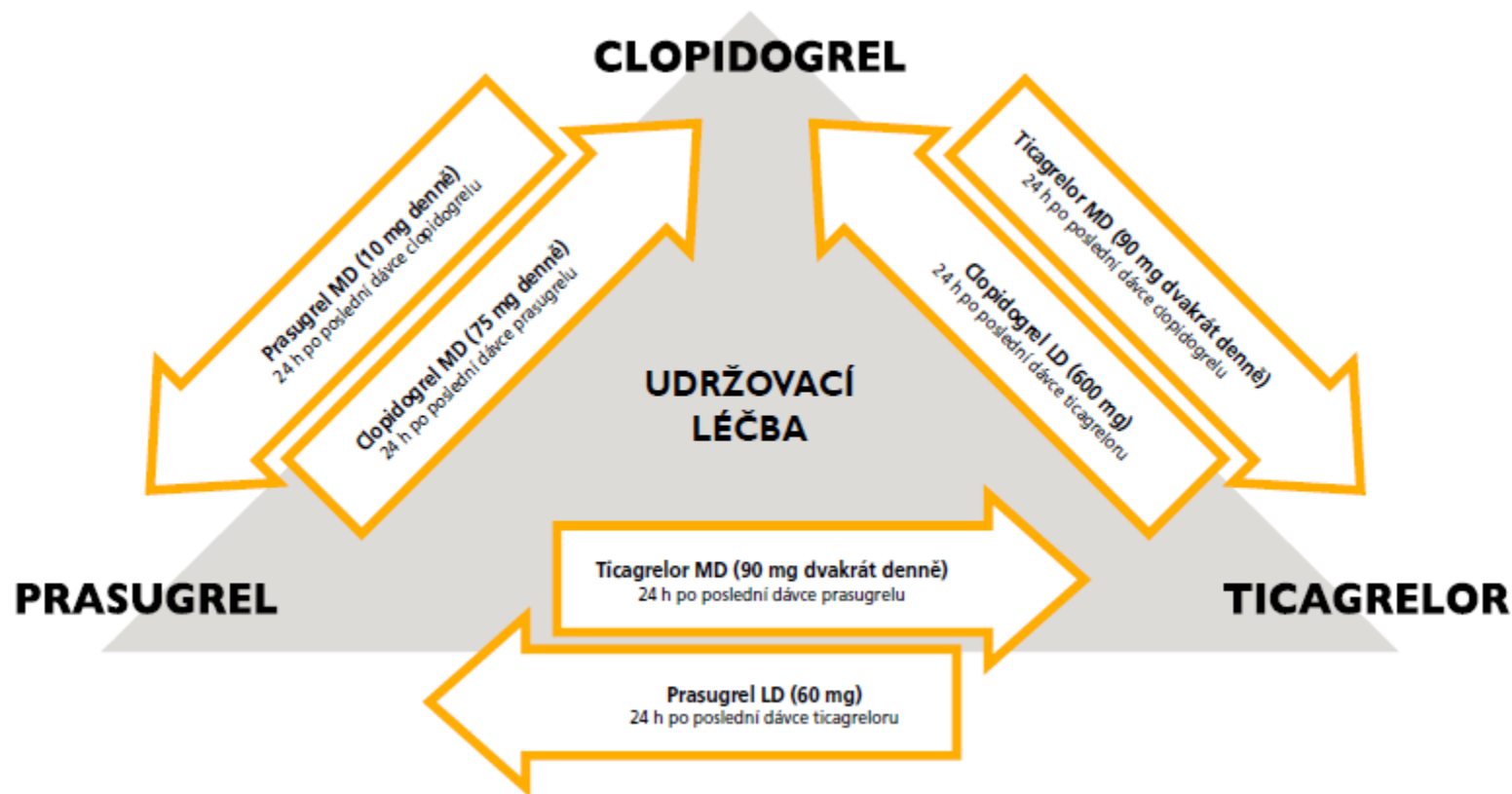
# Převádění z jednoho perorálního inhibitoru receptorů P2Y<sub>12</sub> na druhý

- Rozdíly týkající se farmakologie inhibitorů receptorů P2Y<sub>12</sub> ve smyslu jejich vazebného místa, poločasu a rychlosti nástupu i odeznění účinku jsou důležitými faktory, jež by mohly vést k interakcím při převádění z jednoho léčiva na druhé.
- Převádění z clopidogrelu na ticagrelor je jediné převádění z jednoho inhibitoru receptorů P2Y<sub>12</sub> na druhý, jež bylo zkoumáno v klinické studii s dostatečnou silou pro hodnocení klinických výsledných ukazatelů („end-pointů“). Žádná z jiných možností převádění nebyla zkoumána tak, aby z uvedeného vyplynuly údaje o klinických důsledcích.

Převádění z jednoho perorálního inhibitoru P2Y <sub>12</sub> na druhý		
Doporučení	Třída <sup>a</sup>	Úroveň <sup>b</sup>
U pacientů s AKS dosud léčených clopidogrelem se převedení z clopidogrelu na ticagrelor doporučuje záhy po přijetí do nemocnice, a to nasycovací dávkou 180 mg nezávisle na načasování a nasycovací dávce <sup>c</sup> clopidogrelu, nejsou-li přítomny kontraindikace podávání ticagreloru.	I	B
Jiné převádění mezi perorálními inhibitory P2Y <sub>12</sub> lze zvážit při výskytu nežádoucích účinků / intolerance léčiv, a to podle navrhovaných algoritmů.	IIb	C

AKS – akutní koronární syndrom.  
a Třída doporučení  
b Úroveň znalostí

# Převádění z jednoho perorálního inhibitoru receptorů P2Y12 na druhý



©ESC 2017

**Algoritmus převádění z jednoho perorálního inhibitoru P2Y12 na jiný v neakutní klinické situaci.**  
LD – nasycovací dávka (loading dose). MD – udržovací dávka (maintenance dose).

# Protidestičková léčba u pacientů s FS

**Atrial Fibrillation (ACTIVE W)<sup>1</sup>:** The combination of aspirin and clopidogrel is not as effective as *warfarin* in patients with AF<sup>1</sup>

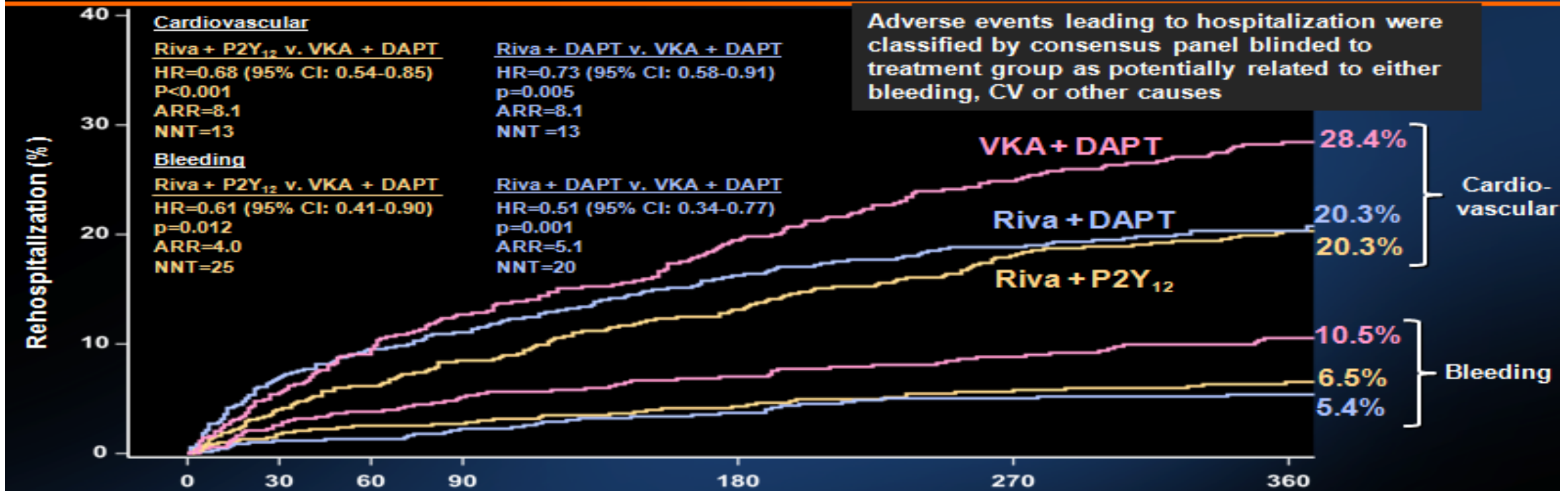
*However*

**Stenting (STARS)<sup>2</sup>:** The combination of *aspirin and a thienopyridine* is more effective than warfarin in patients with coronary stents<sup>2</sup>



# Hospitalization Related to Cardiovascular or Bleeding Event

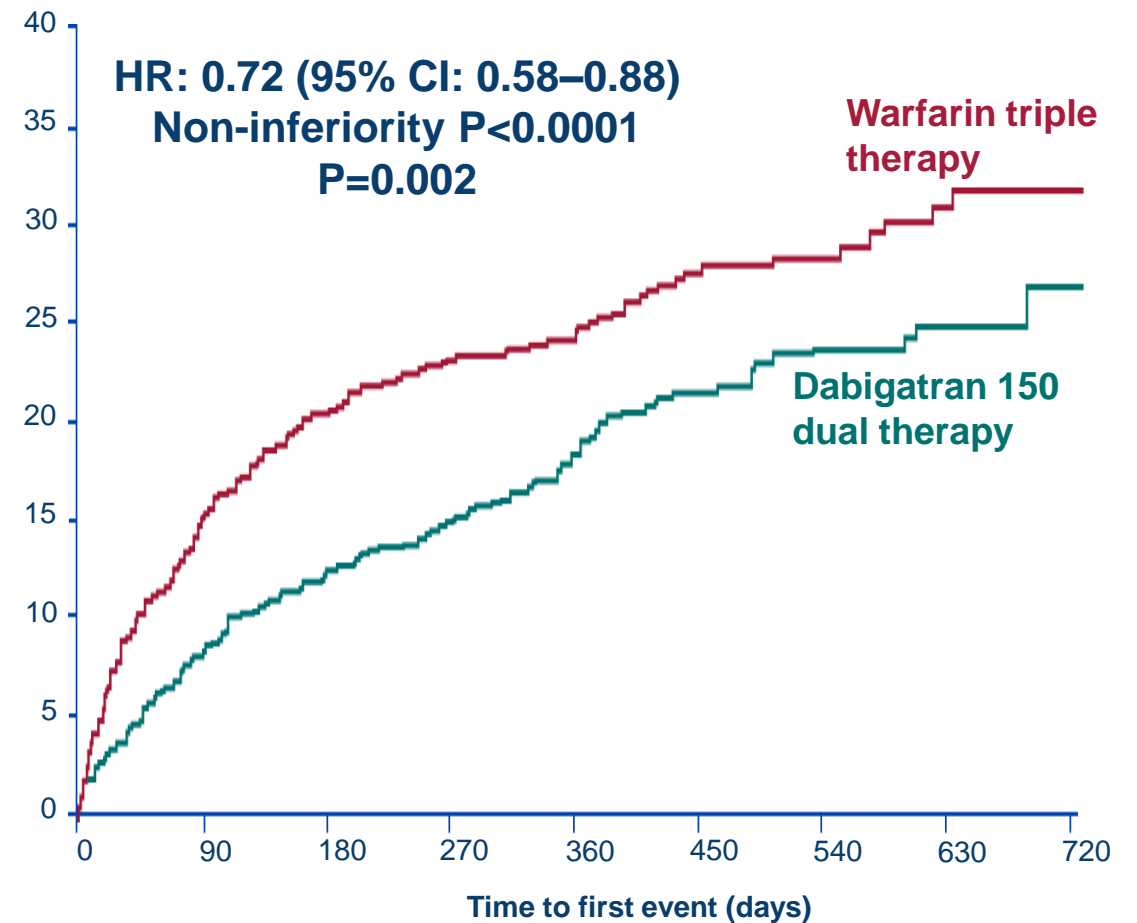
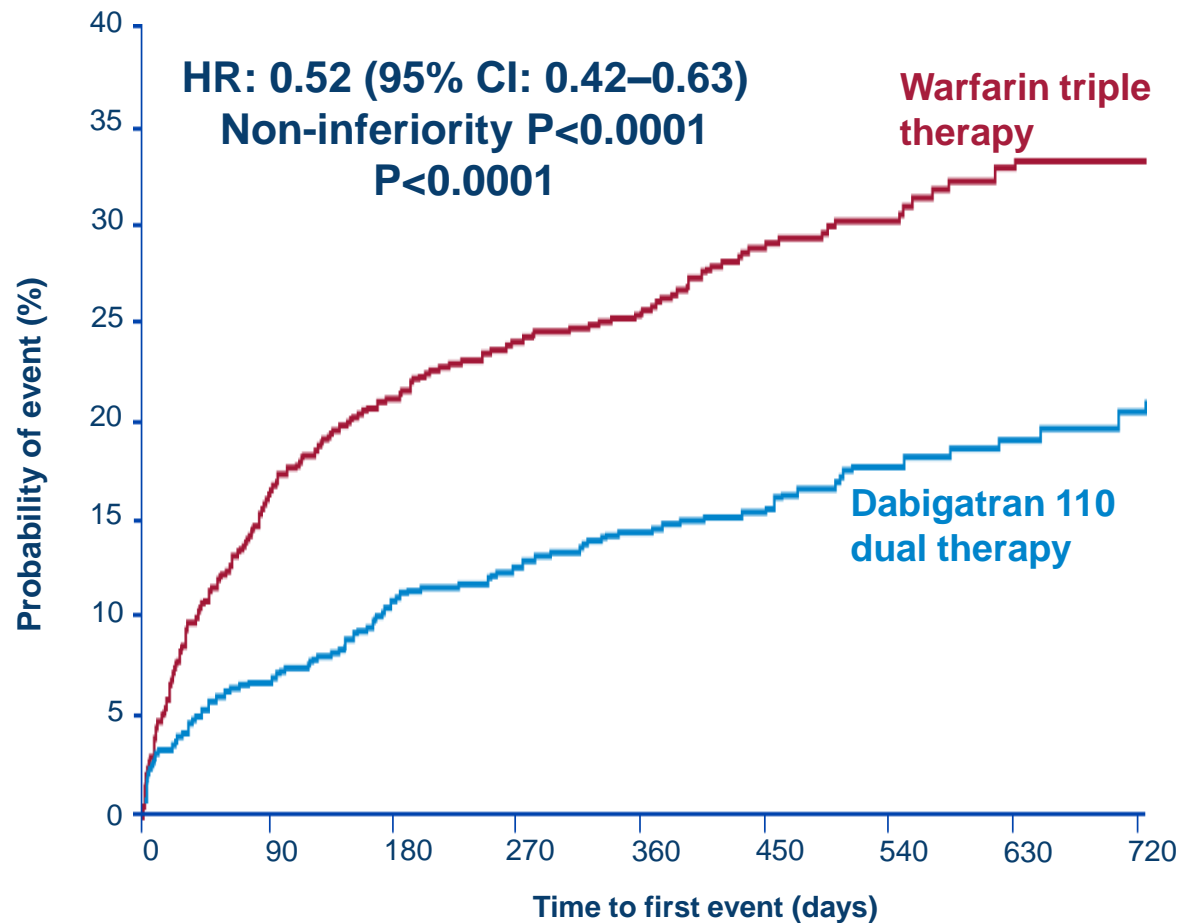
Adverse events leading to hospitalization were classified by consensus panel blinded to treatment group as potentially related to either bleeding, CV or other causes



	0	30	60	90	180	270	360
<b>No. at risk cardiovascular</b>							
Riva + P2Y <sub>12</sub>	696	632	607	586	537	491	367
Riva + DAPT	706	627	595	576	525	495	400
VKA + DAPT	697	609	560	517	457	410	314
<b>No. at risk bleeding</b>							
Riva + P2Y <sub>12</sub>	696	645	630	618	585	553	421
Riva + DAPT	706	659	636	621	590	560	453
VKA + DAPT	697	630	601	568	528	494	386

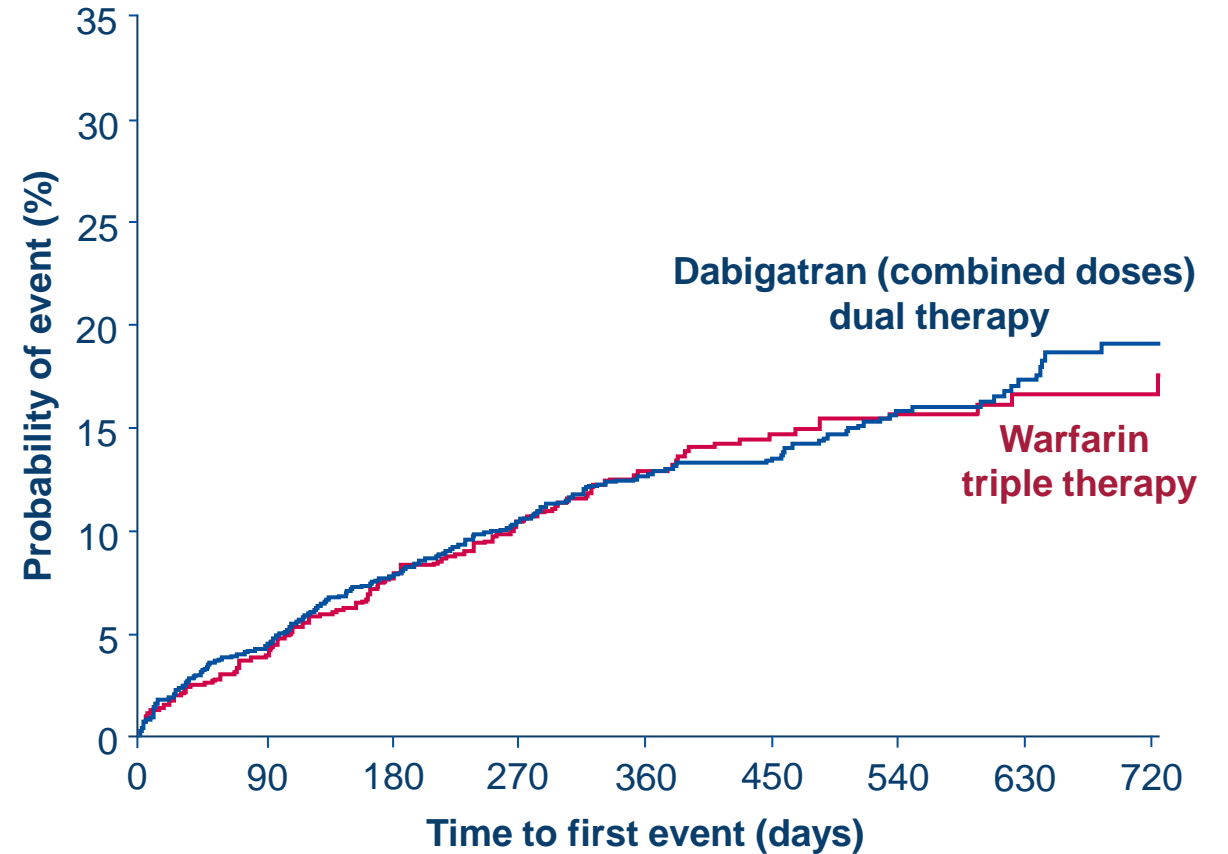
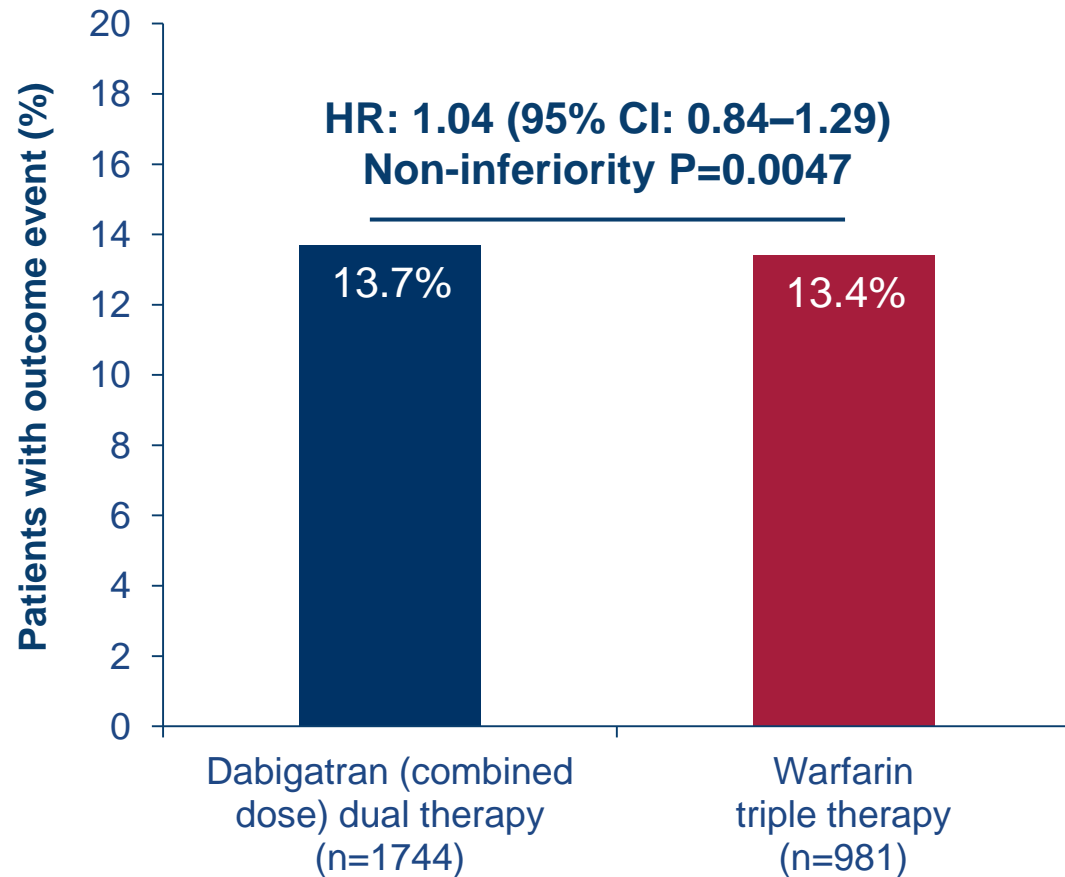
Treatment-emergent period: period starting after the first study drug administration following randomization and ending 2 days after stop of study drug.  
 Rehospitalizations do not include the index event and include the first rehospitalization after the index event.  
 Hazard ratios as compared to the VKA group are based on the Cox proportional hazards model.  
 Log-Rank P-values as compared to VKA group are based on the two-sided log rank test.

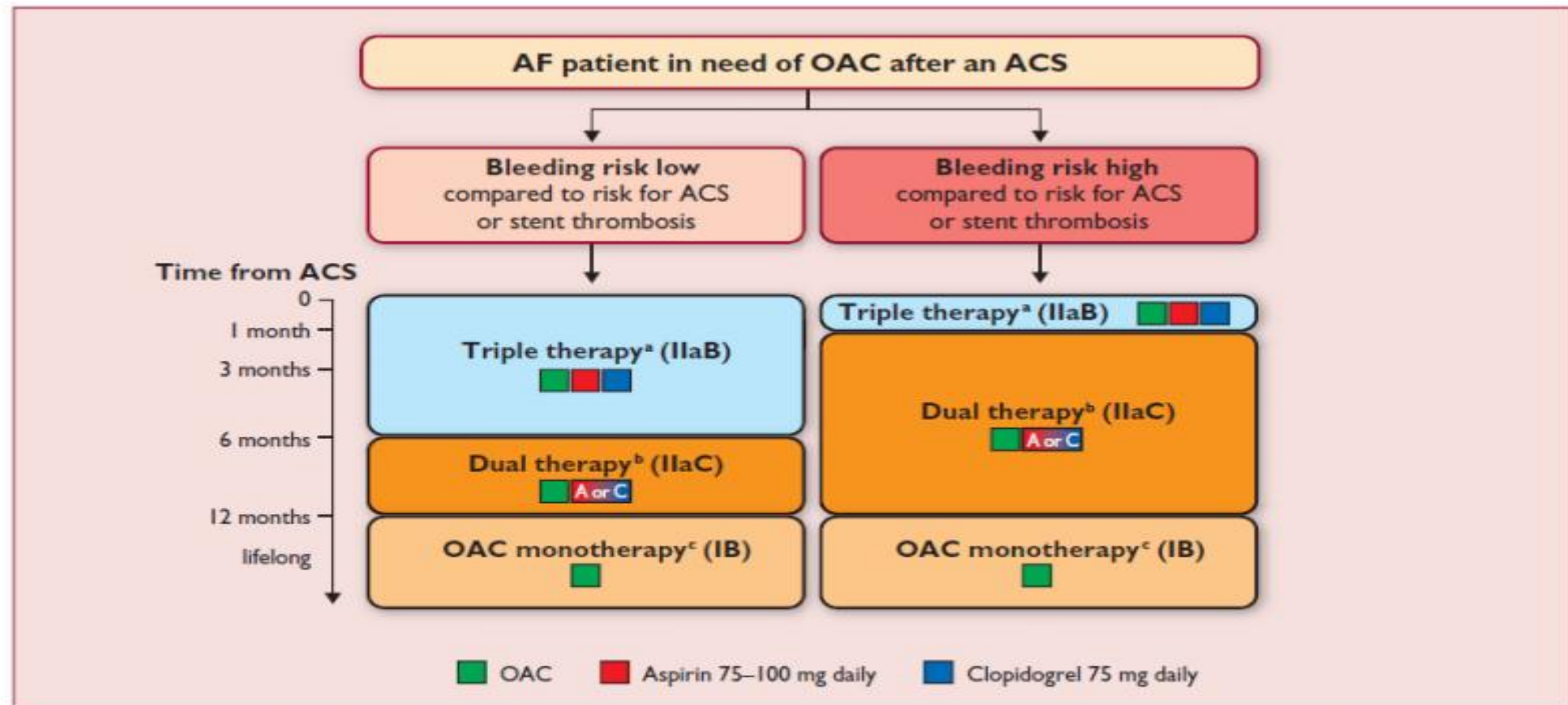
# Primary Endpoint: time to first ISTH major or clinically relevant non-major (CRNM) bleeding event



Full analysis set presented. HRs and Wald CIs from Cox proportional-hazard model. For the dabigatran 110 dual therapy vs warfarin triple therapy comparison, the model is stratified by age, non-elderly vs elderly (<70 or ≥70 years old in Japan and <80 or ≥80 years old elsewhere). For the dabigatran 150 dual therapy vs warfarin triple therapy comparison, an unstratified model is used; elderly patients outside the United States are excluded. Non-inferiority P value is one sided (alpha=0.025). Wald two-sided P value from (stratified) Cox proportional-hazard model (alpha=0.05). CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis. Cannon et al. NEJM. 2017;377(16):1513-1524.

# Composite efficacy outcome – all-cause death, myocardial infarction, stroke, systemic embolism, or unplanned revascularization





ACS = acute coronary syndrome; AF = atrial fibrillation; OAC = oral anticoagulation (using vitamin K antagonists or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants); PCI = percutaneous coronary intervention.

<sup>a</sup>Dual therapy with OAC and aspirin or clopidogrel may be considered in selected patients, especially those not receiving a stent or patients at a longer time from the index event.

<sup>b</sup>OAC plus single antiplatelet.

<sup>c</sup>Dual therapy with OAC and an antiplatelet agent (aspirin or clopidogrel) may be considered in patients at high risk of coronary events.

**Figure 12** Antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome in atrial fibrillation patients requiring anticoagulation.

# Duální protidestičková léčba u pacientů s indikací perorální antikoagulační léčby

**Tabulka 4 – Strategie směřující k omezení rizika krvácivých komplikací u pacientů léčených perorálními antikoagulancii**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Zhodnoťte riziko ischemie a krvácení za pomoci validovaných prediktorů rizika (např. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ABC, HAS-BLED) se zřetelem k modifikovatelným rizikovým faktorům.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Trojitou léčbu podávejte po dobu co nejkratší; místo terapie trojkombinací by měla být po PCI zvážena duální léčba (perorálním antikoagulanciem a clopidogrelem).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zvažte podávání NOAC místo VKA.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zvažte cílové INR blíže dolní hranici doporučeného cílového rozmezí a maximalizujte dobu strávenou v terapeutickém rozmezí (tj. &gt; 65–70 %), jestliže podáváte VKA.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zvažte režim s nižšími dávkami NOAC testovaný ve schvalovacích studiích a uplatněte jiné režimy podávání NOAC zohledňující u jednotlivých léčiv specifická kritéria pro jejich akumulaci.<sup>a</sup></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Z inhibitorů P2Y<sub>12</sub> je v kombinaci s OAC lékem volby clopidogrel.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Podávejte nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové (≤ 100 mg denně).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vždy podávejte PPI.</li></ul>

ABC – Age, Biomarkers, Clinical history;  
HAS-BLED – hypertenze, abnormalní renální/jaterní funkce, CMP, anamnéza krvácení nebo predispozice, labilní INR, starší pacient (věk ≥ 65 let), současné léky/ alkohol;  
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let (2 body), diabetes, CMP (2 body), cévní onemocnění, věk 65–74, ženské pohlaví;  
INR – mezinárodní normalizovaný poměr;  
NOAC – nová perorální antikoagulancia;  
PCI – perkutánní koronární intervence;  
PPI – inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors);  
VKA – antagonisté vitamínu K.

a) Apixaban 5 mg dvakrát denně nebo apixaban 2,5 mg dvakrát denně při splnění nejméně dvou následujících podmínek: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo sérová koncentrace kreatininu ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l); dabigatran 110 mg dvakrát denně; edoxaban 60 mg jednou denně nebo edoxaban 30 mg jednou denně při splnění nejméně jedné následující podmínky: clearance kreatininu 30–50 ml/min, tělesná hmotnost ≤ 60 kg, souběžné užívání verapamilu nebo chinidinu nebo dronedaronu; rivaroxaban 20 mg jednou denně nebo rivaroxaban 15 mg jednou denně při CrCl 30–49 ml/min.



# Klíčová sdělení

- (1) Přínosy a rizika DAPT: namísto je **individualizovaný přístup** zohledňující rizika rozvoje ischemie i krvácení.
- (2) Strategie směřující ke **zmírnění rizika krvácení**: Ke zmírnění rizika krvácení u pacientů na DAPT bychom měli napřít veškerou svou snahu.
- (3) **Výběr inhibitoru receptorů P2Y12**: Clopidogrel je pokládán za inhibitor receptorů P2Y12 volby **u pacientů se stabilní ICHS léčených pomocí PCI**, u pacientů s indikací souběžné **perorální antikoagulace**, jakož i **u pacientů s AKS**, u nichž jsou **kontraindikovány ticagrelor nebo prasugrel**. **Ticagrelor nebo Prasugrel jsou doporučovány u pacientů s AKS.**
- (4) Načasování zahájení inhibice P2Y12: **Načasování zahájení inhibice P2Y12** je specifické jak pro léčivo (ticagrelor versus clopidogrel versus prasugrel), tak pro onemocnění (stabilní ICHS versus AKS, jeho typ apod.).
- (5) Pacienti se **stabilní ICHS** **podstupující PCI**: Nezávisle na typu kovového stentu by **DAPT měla trvat jeden měsíc až šest měsíců** s ohledem na riziko krvácení.

AKS – akutní koronární syndrom; DAPT – duální protidestičková léčba; ICHS – ischemická choroba srdeční; PCI – perkutánní koronární intervence.

# Klíčová sdělení

- (6) **Typ kovového stentu** a délka trvání DAPT: **Potřeba krátkodobé DAPT by již neměla vést k upřednostňování BMS před DES novějších generací.**
- (7) Pacienti se **stabilní ICHS podstupující CABG**: Nemáme **dostatek dat**, abychom mohli doporučit DAPT této populaci nemocných.
- (8) **Pacienti s AKS**: **Nezávisle na konečné strategii** revaskularizace (farmakoterapie, PCI nebo CABG) **je doporučována délka trvání DAPT u těchto pacientů 12 měsíců. Šestiměsíční terapii bychom měli zvážit u pacientů s vysokým rizikem krvácení, naopak delší než 12měsíční terapie může být namíste u pacientů s AKS, kteří DAPT tolerovali bez krvácivých komplikací.**
- (9) Pacienti s indikací **perorální antikoagulace**: **Délka trvání trojité léčby by neměla přesáhnout šest měsíců** nebo by tato terapie měla být ukončena propuštěním pacienta z nemocnice, a to při zohlednění rizika ischemie (např. komplexity léčené ICHS, rozsahu neošetřených lézí, technických úvah ohledně přístupu k implantaci stentů, výsledků) i rizika krvácení. Použití ticagreloru či prasugrelu se v těchto situacích nedoporučuje.

AKS – akutní koronární syndrom; DAPT – duální protidestičková léčba; BMS – kovový stent; CABG – aortokoronární bypass; DES – lékový stent; ICHS – ischemická choroba srdeční; PCI – perkutánní koronární intervence.

# Klíčová sdělení

- (10) Pacienti podstupující **elektivní nekardiální operaci** po implantaci koronárního stentu: Plánovaná **operace vyžadující vysazení inhibitoru receptorů P2Y12** by měla být načasována **ne dříve než za jeden měsíc**, lze-li po celé perioperační období podávat ASA. Pokud je nutno perioperačně vysadit obě protidestičková léčiva, je namísto zvážit **přemostující léčbu** cangrelorem, tirofibanem nebo eptifibatidem, zejména v případě načasování operace dříve než za jeden měsíc od implantace stentu.
- (11) Úvahy vztahující se k **pohlaví a speciálním populacím**: U mužů i žen jsou doporučovány podobné typy a délky trvání DAPT; totéž se týká diabetiků a nediabetiků. Pacienti s anamnézou **trombózy stentu**, zejména neměla-li řešitelnou příčinu, by měli podstoupit **prodlouženou DAPT**. O prodloužené DAPT můžeme uvažovat i u pacientů **po komplexní PCI**. U pacientů s **aktivním krvácením** během DAPT bychom k rozhodnutí vysadit obě protidestičková léčiva, zejména krátce po PCI, měli přistoupit jen v případě, že **krvácení je život ohrožující** a že jeho zdroj nebyl ošetřen, případně jej ošetřit nelze. Pacient by měl být přeložen na pracoviště s dostupností primární PCI.

ASA - kyselina acetylsalicylová ; DAPT – duální protidestičková léčba; PCI – perkutánní koronární intervence.

# **DAPT u AKS – několik rad do života**

**Pořídit si pocket guidelines/mobilní aplikaci ESC a pokud možno se jimi řídit. Nemusí to být doslova, život se nedá vždy poskládat do rubrik**

**Individualizovat léčbu podle rizikového profilu – score kalkulátory na internetu**

**Zkusit přesvědčit nemocné, že investovat něco do moderních léků se občas vyplatí**

**Mít na paměti, že rizikový profil se může měnit s časem a měnit pak i strategii léčby**

**Nebát se zkrátit DAPT, pokud je k tomu dobrý důvod . Většinou se nic nestane.**

**Nebát se prodloužit DAPT, pokud je k tomu dobrý důvod. Většinou se nic nestane.**

**Na nesmyslnou politiku pojišťoven můžete žehrat, kudy chodíte, ale to je tak všechno co můžete.**

**Nejste si tak úplně jisti, jak postupovat s daným pacientem?**

**Nic si z toho nedělejte, nejste sami!**

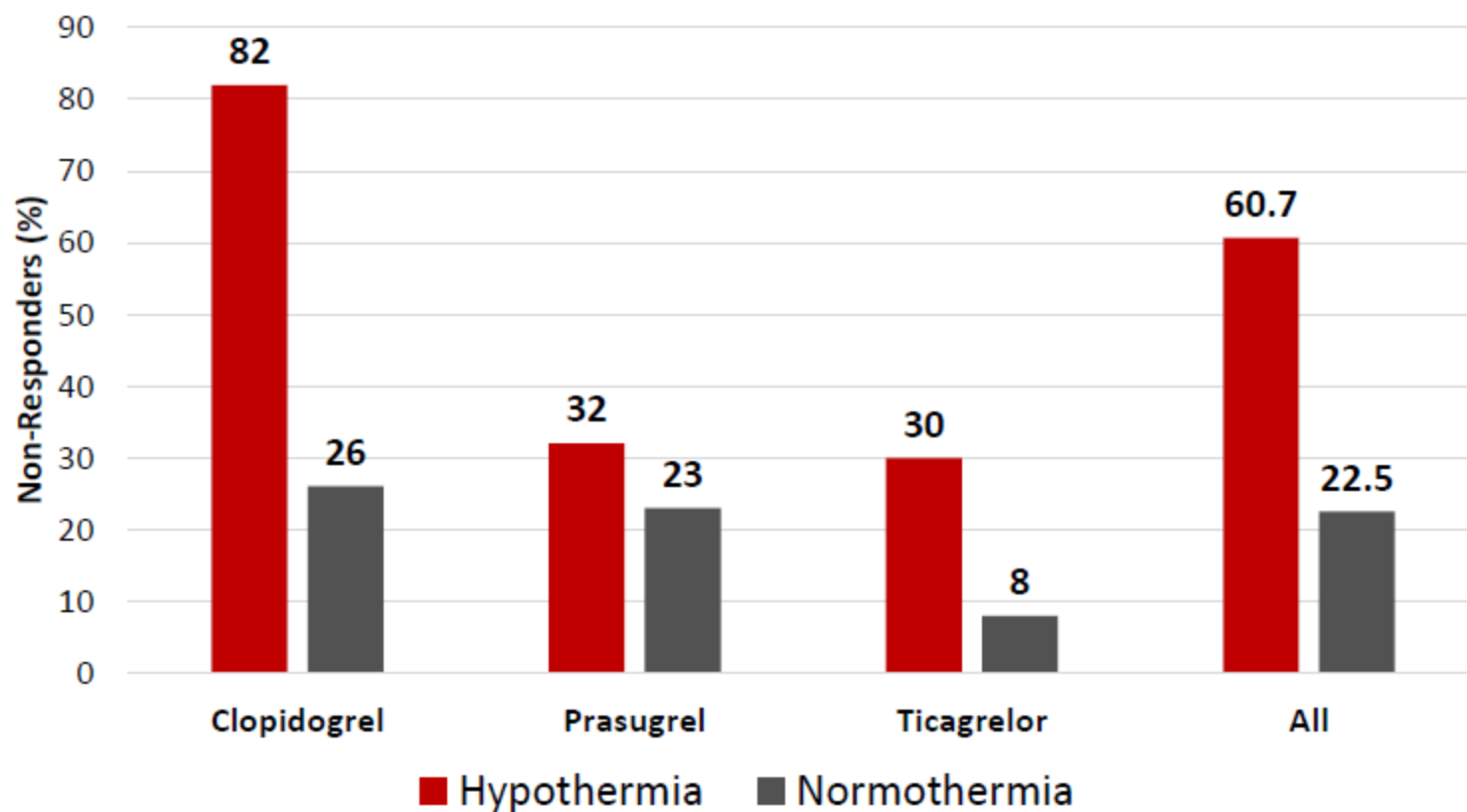
**DOTAZY?**





## Special Situation: Targeted Temperature Management

- Core temp: 33°C
- Dosing
  - Clopidogrel 600 mg
  - Prasugrel 60 mg
  - Ticagrelor 180 mg
- PRI/VASP at 24 hrs
- >50% = non-responder





# Newest P2Y12 Option Available: Cangrelor<sup>6</sup>

- Intravenous P2Y12 antagonist
  - 30 mcg/kg IV + 4 mcg/kg/min IV infusion as adjunct pharmacotherapy to PCI
- Many traits of an ideal antiplatelet
  - Peak ~10 minutes
  - >90% platelet inhibition
  - Returns to normal within 1 hour
  - Fixed, weight based dosing
  - Unaffected by renal, hepatic, genetics, drugs
- Transition to orals by the end of the procedures

## **CHAMPION PHOENIX**

- **Death, MI, ischemia-driven revascularization, or ST at 48 hrs.: 4.7% vs 5.9% (p=0.005)**
  - Driven by MI and ST
    - MI driven by intra-procedural MI
    - Definition of MI changed
- Only clopidogrel allowed
  - 25% of patients received 300 mg clopidogrel (0% in the cangrelor arm)
  - Mean time of clopidogrel administration +/-5 min from PCI

# CCS PPI Recommendation

## Use of Proton-Pump Inhibitors

Use of proton-pump inhibitors in patients taking clopidogrel

Patient at risk of upper gastrointestinal bleeding

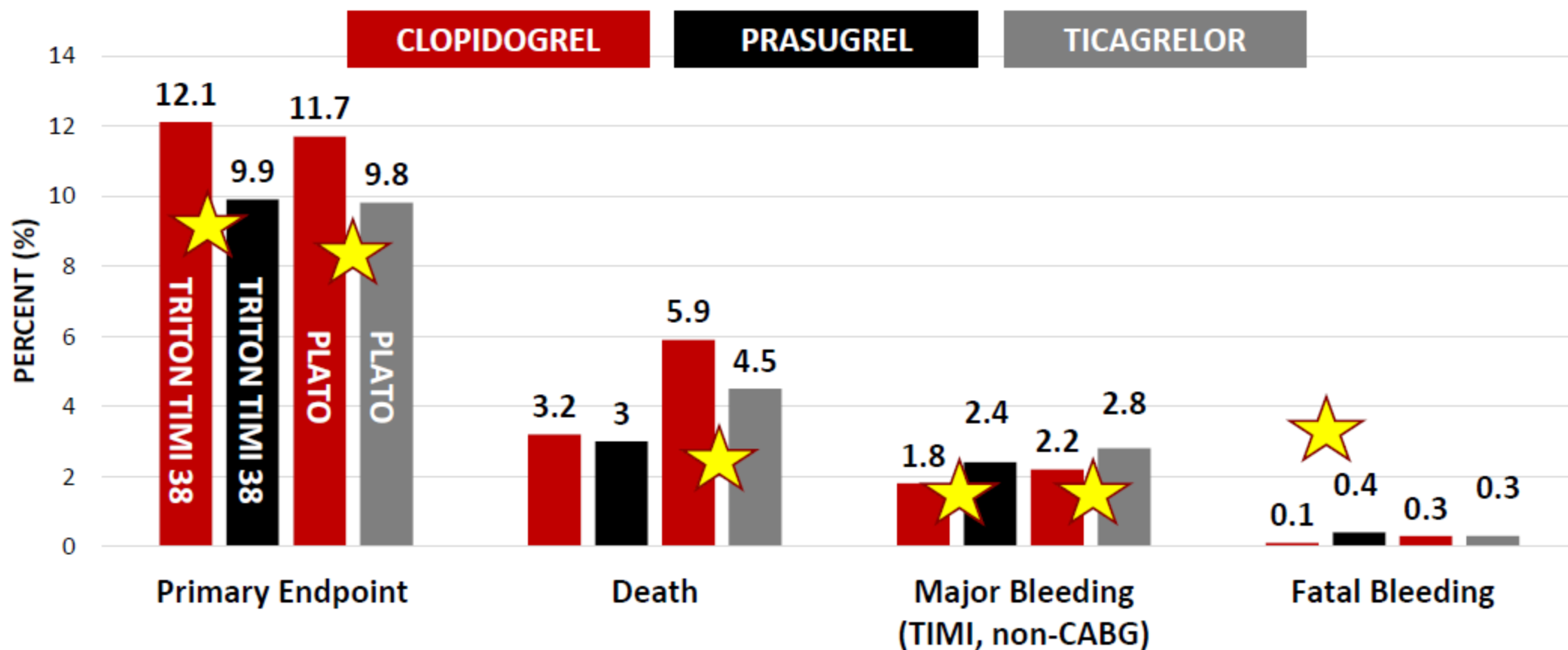
The pharmacodynamic interaction between clopidogrel and PPIs and the initial findings from observational studies suggested an increased risk of cardiovascular events in concomitant users of clopidogrel and PPIs.

**If the patient is deemed to require a PPI in combination with clopidogrel, use one least likely to inhibit CYP2C19 – pantoprazole or lansoprazole**

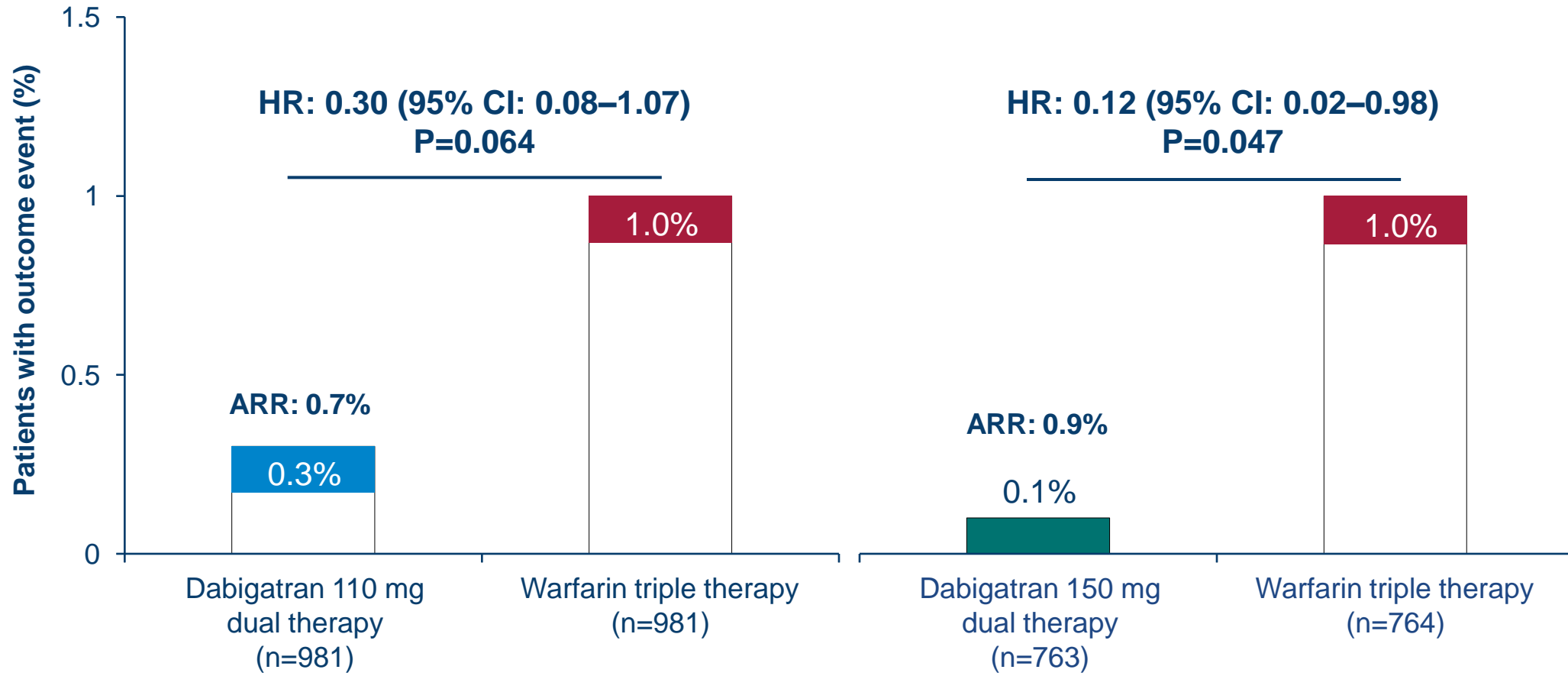
PPIs that minimally inhibit CYP2C19 are preferred for patients taking clopidogrel who are considered to be at increased risk of upper gastrointestinal bleeding (Class IIb, Level of Evidence B).



# Outcomes with “Novel” P2Y12 Antagonists<sup>4,5</sup>



# Rate of intracranial haemorrhage



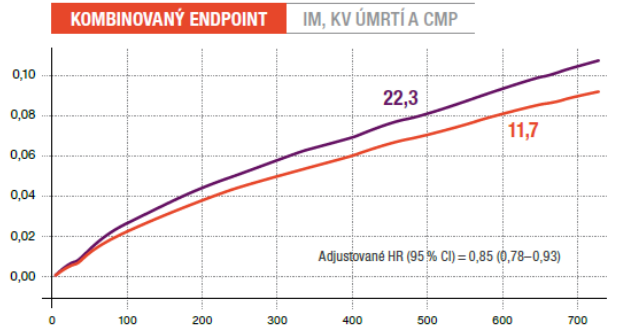
### Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry

Anders Sahlén<sup>1,2,3\*</sup>, Christoph Varenhorst<sup>4</sup>, Bo Lagerqvist<sup>4</sup>, Henrik Renlund<sup>4</sup>, Elmır Omerovic<sup>5</sup>, David Erlinge<sup>6</sup>, Lars Wallentin<sup>4</sup>, Stefan K. James<sup>4</sup>, and Tomas Jernberg<sup>1,2</sup>

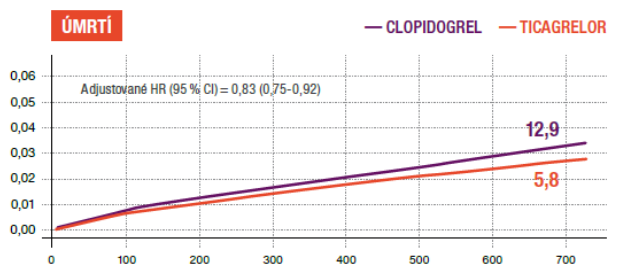


#### VÝSLEDKY U 45 073 PACIENTŮ S AKS: BRILIQUE. ZABRÁNÍ VÝZNAMNĚ VÍCE ÚMRTÍM A KV PŘÍHODÁM VS. CLOPIDOGREL<sup>4</sup>

RRR:  
15%



RRR:  
17%

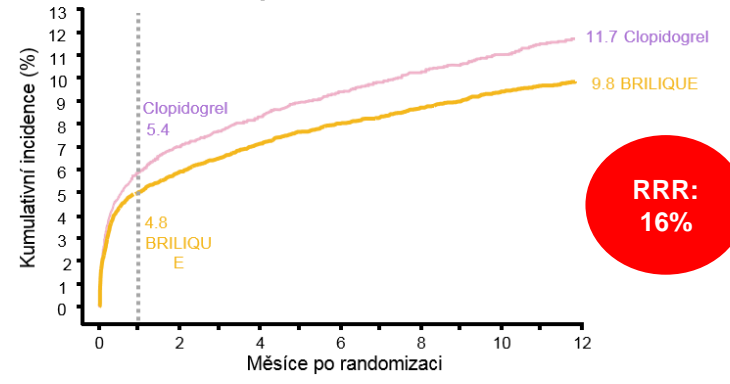


# SWEDEHEART registr vs. PLATO

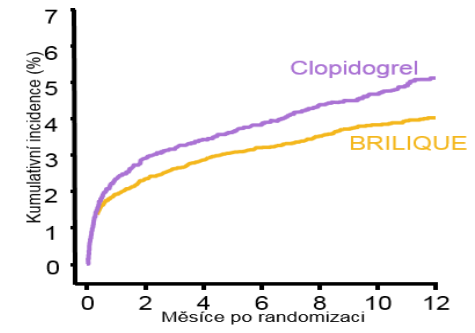
Tikagrelor - data z reálné praxe

2010 - 2013

### PLATO: primární ukazatel účinnosti



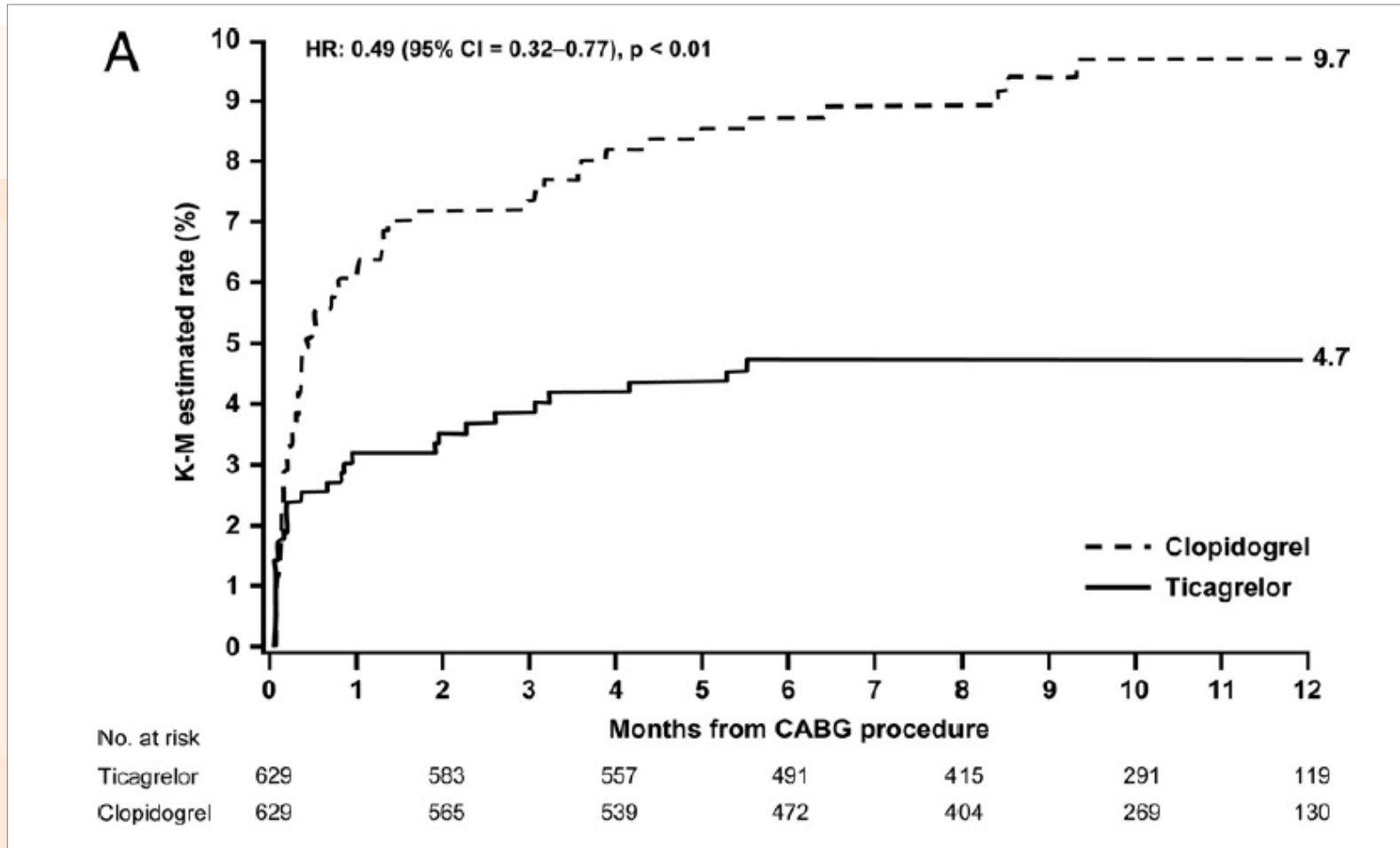
### Kardiovaskulární úmrtí



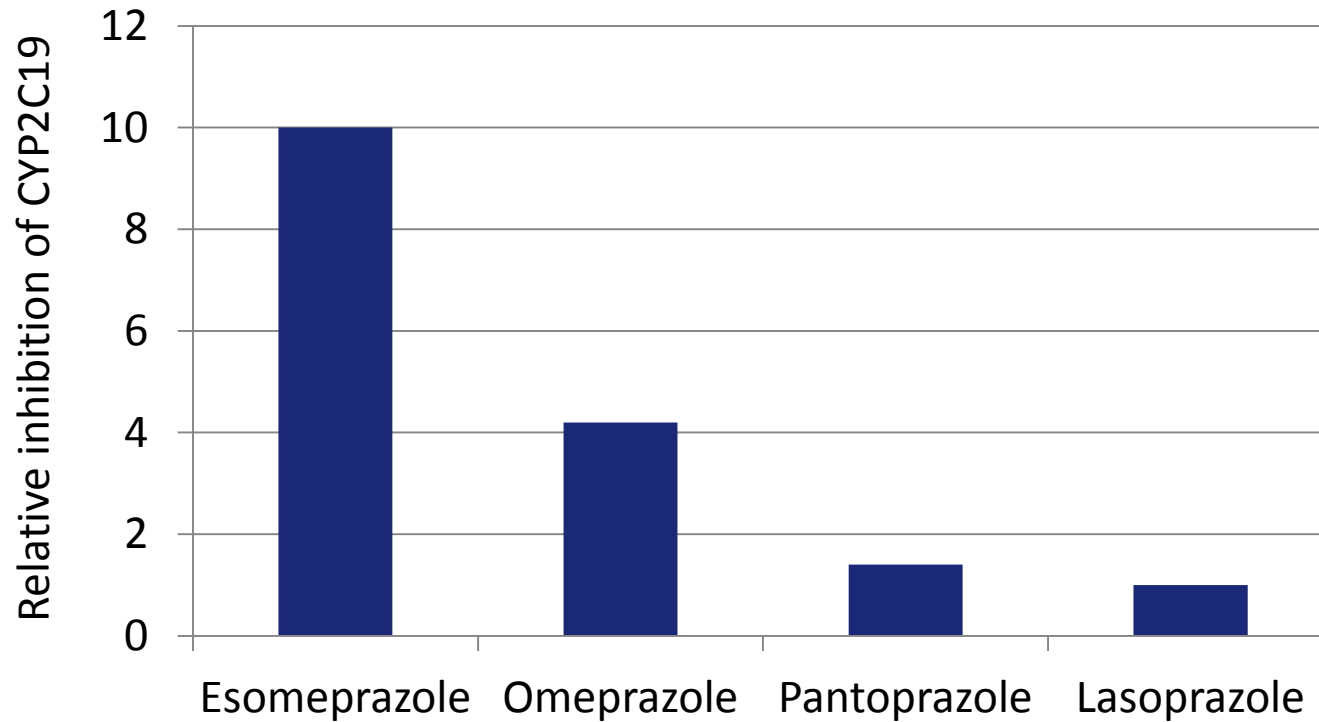
Wallentin L, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–1057  
 Sahlén A et al.; Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry, doi:10.1093/eurheartj/ehw284



# Redukce celkové mortality Bypass do úmrtí



# PPI CYP2C19 Inhibition

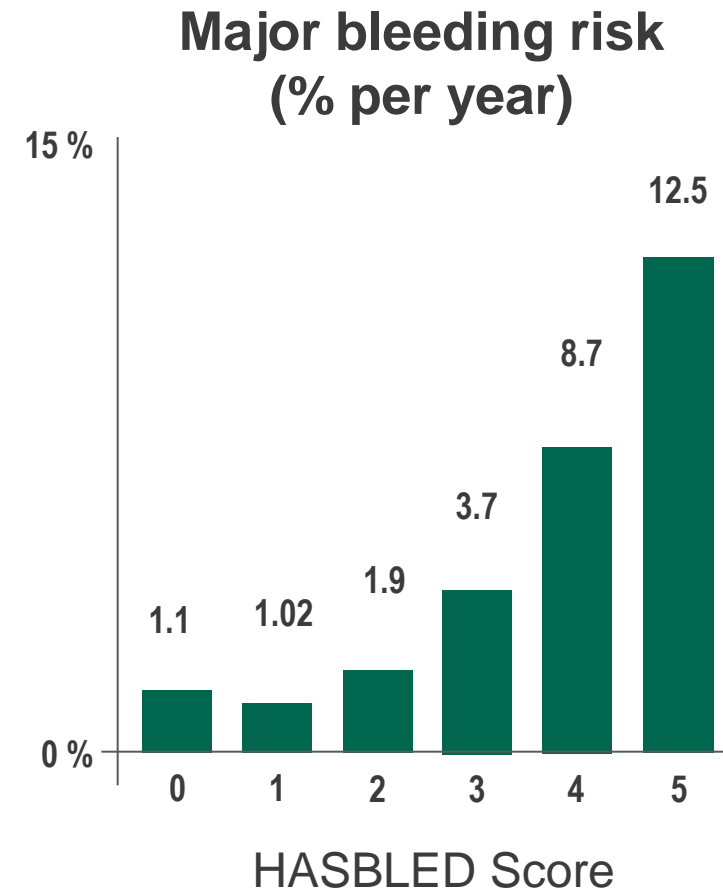


Ogilvie BW, Yerino P, et al. Drug Metab Dispos. 2011 Nov;39(11):2020-33

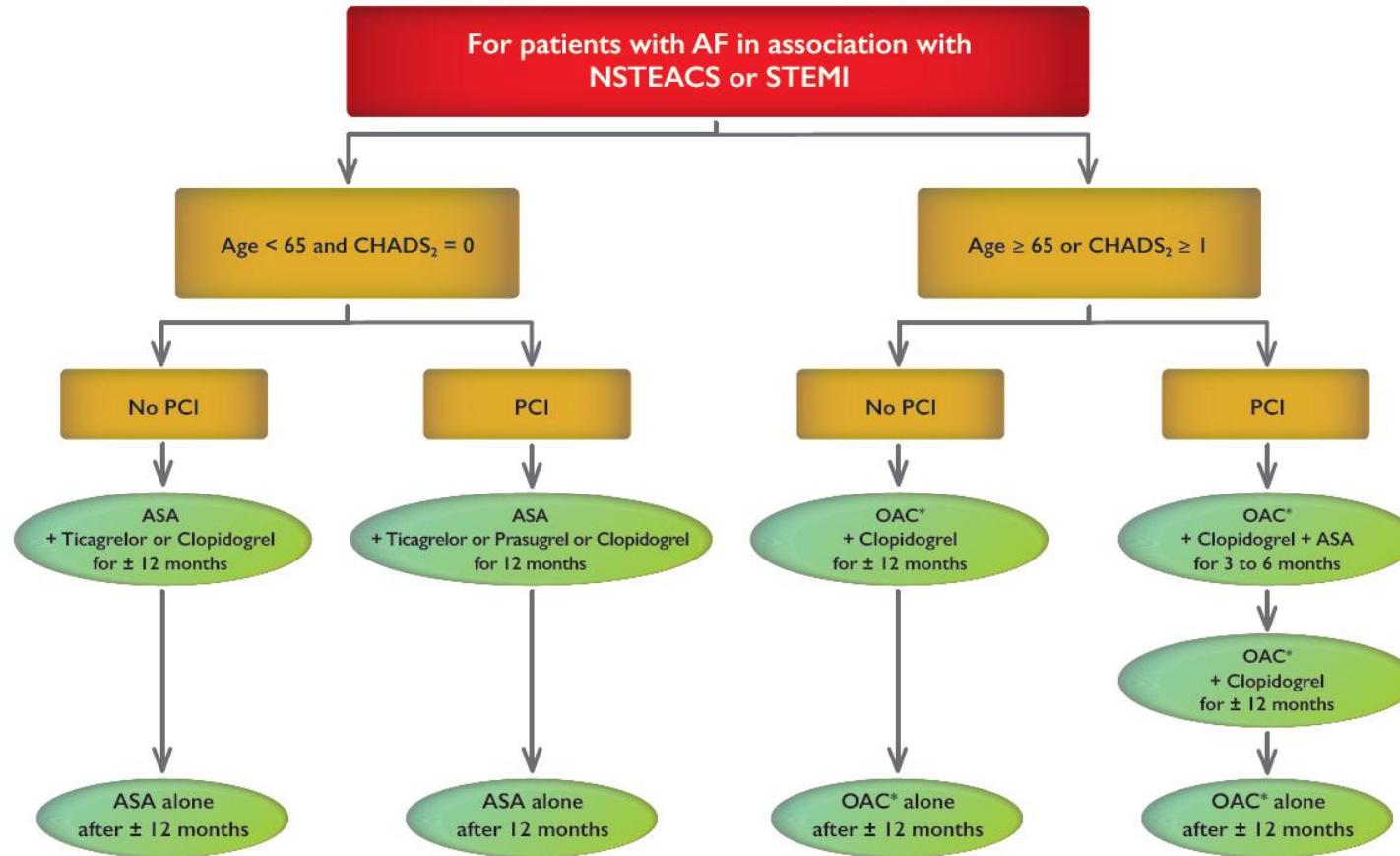


# HASBLED: Assess Bleeding Risk

HAS-BLED	SCORE
Hypertension (SBP>160 mm Hg)	1
Abnormal renal function (Cr>200 umol/L) or liver function (cirrhosis, bilirubin >2x upper normal, or AST/ALT/ALP >3 x upper normal)	1
Stroke history	1
Bleeding (major) or tendency	1
Labile INR (unstable INR, time in therapeutic range <60%)	1
Elderly: Age >65 years	1
Drugs (aspirin, NSAIDS, anti-inflammatory medications); alcohol or drug abuse	1







\* A NOAC is preferred over warfarin for non-valvular AF