

Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα

Αντώνης Παυλίδης
Ειδικευόμενος Καρδιολογίας

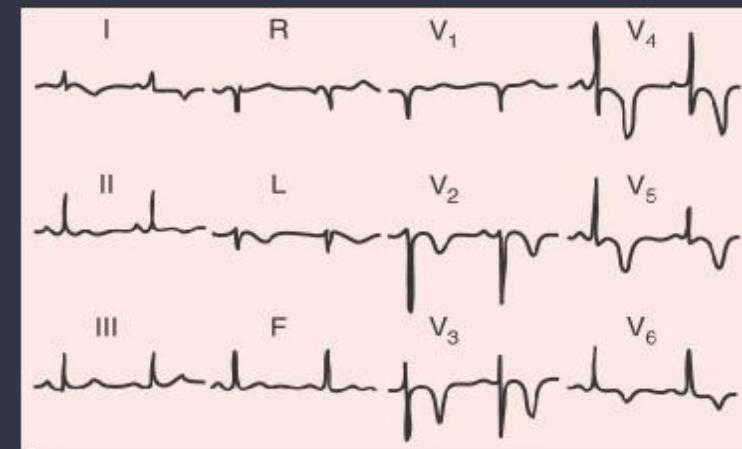
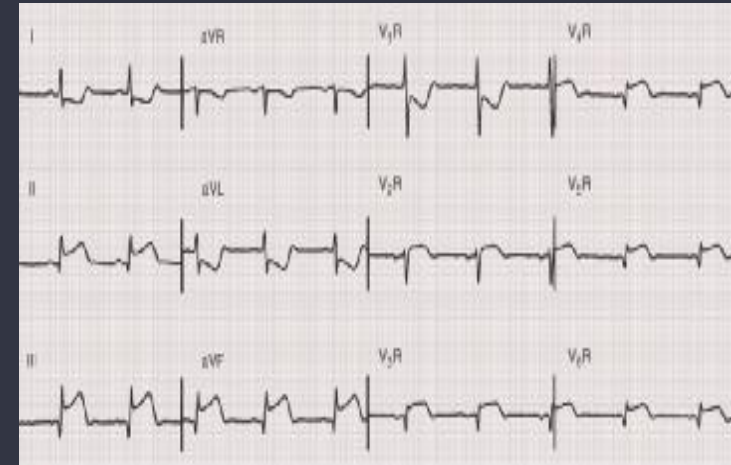
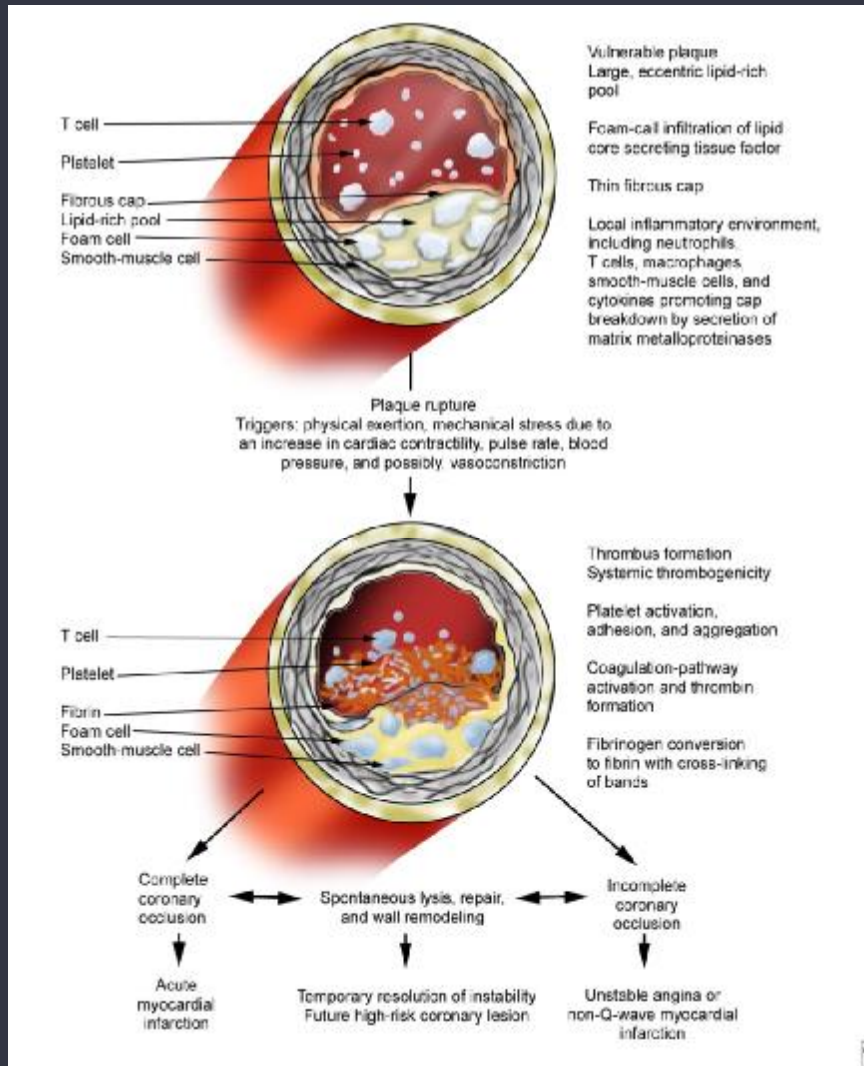
Αντρέας Γιαννακόπουλος
Καρδιολόγος

Γιάννης Λεβαντάκης
Ειδικευόμενος Καρδιολογίας

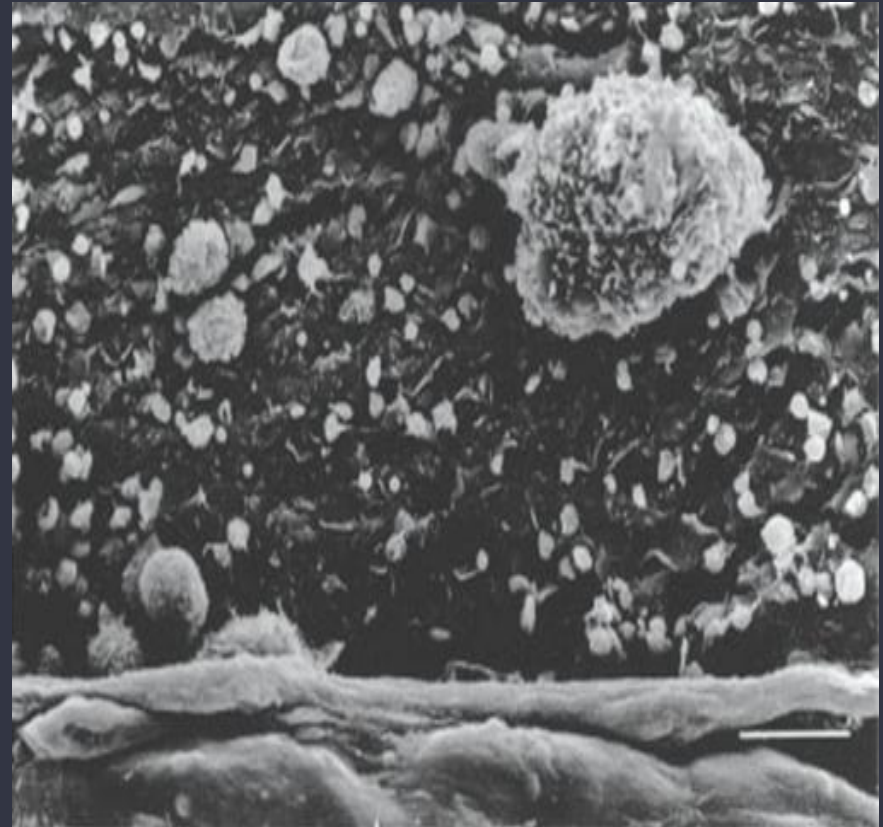
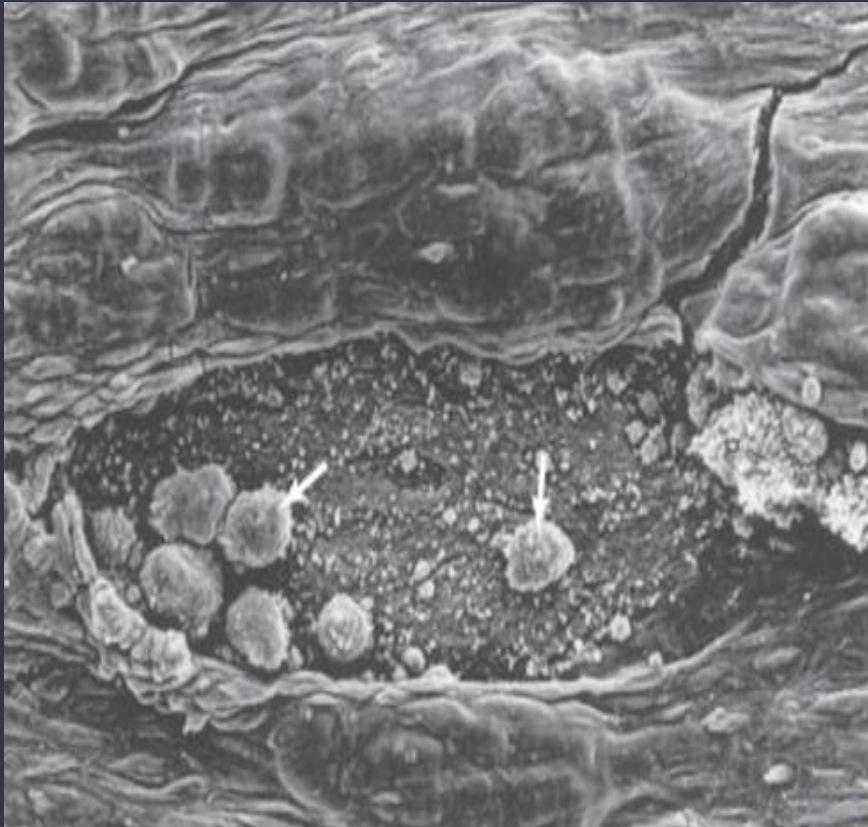
Καρδιολογική Μονάδα Εντατικής
Παρακολούθησης
ΓΝ «Ασκληπιείο» Βούλας
Διευθυντής: Καθηγητής Αθ. Μανώλης



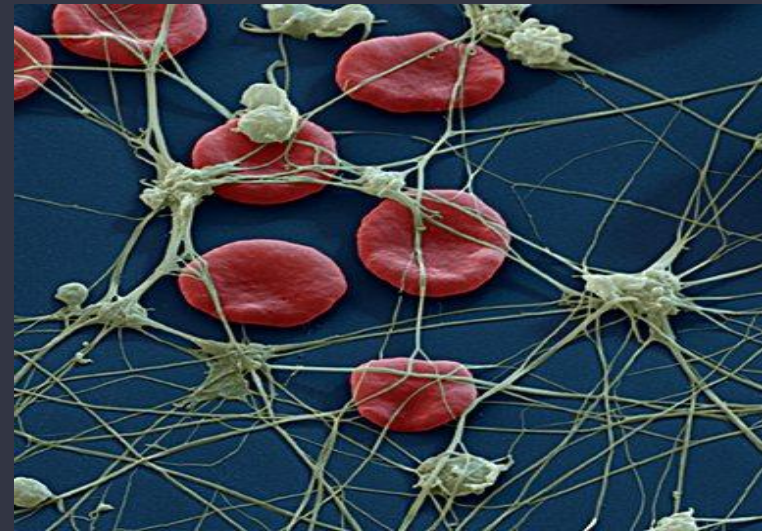
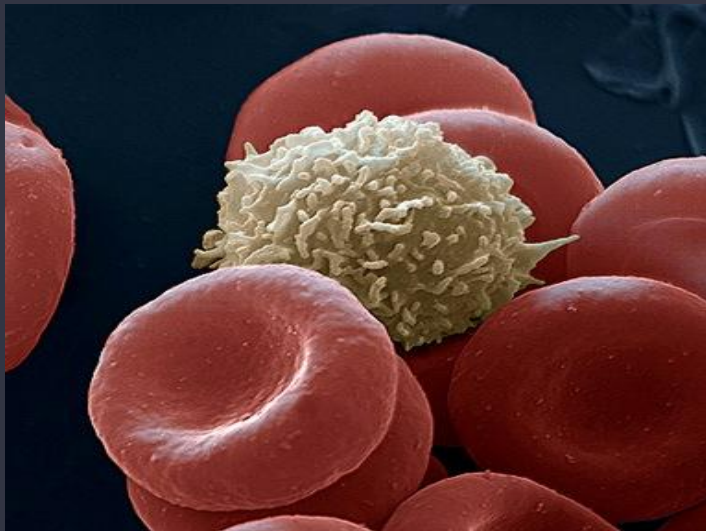
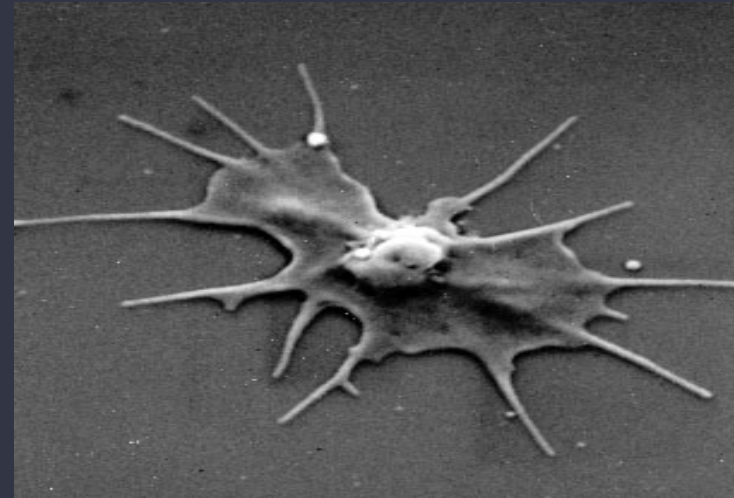
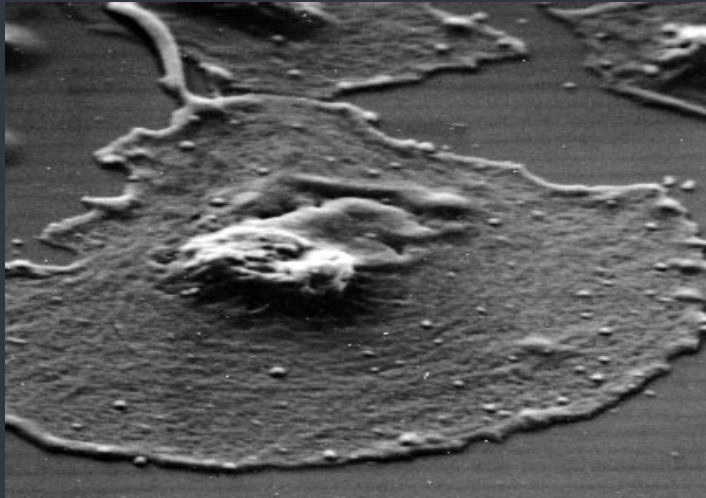
ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

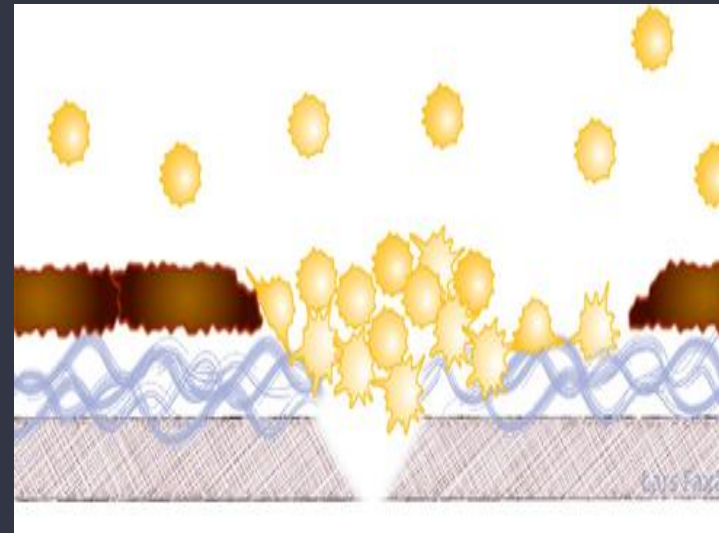
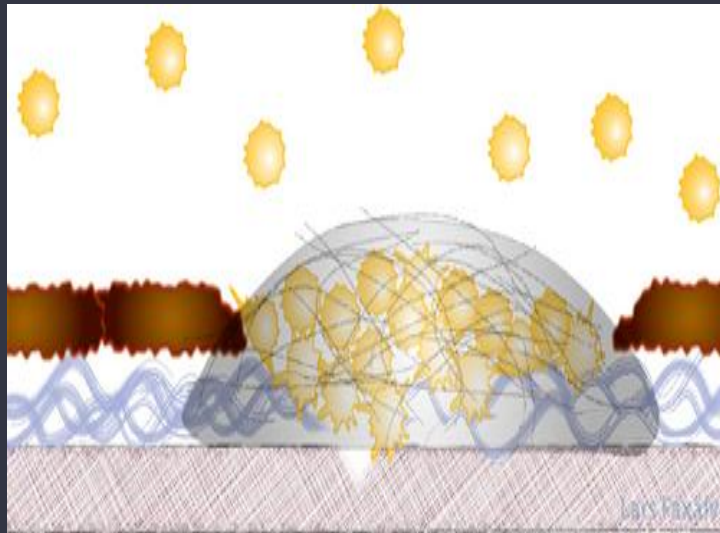
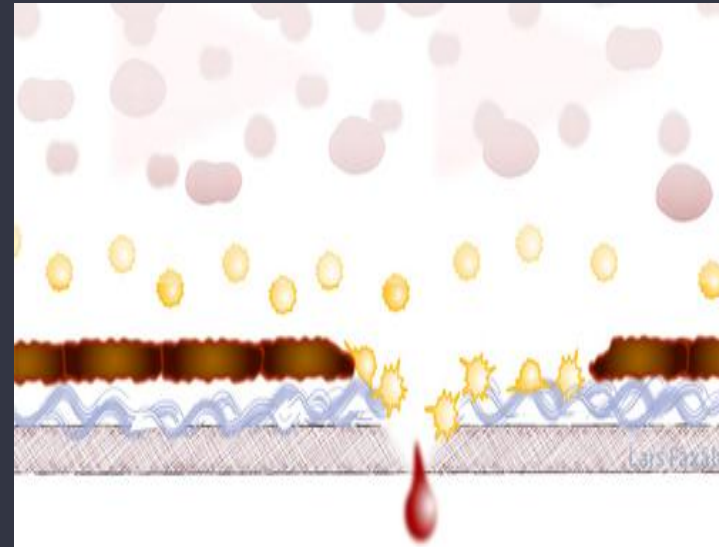
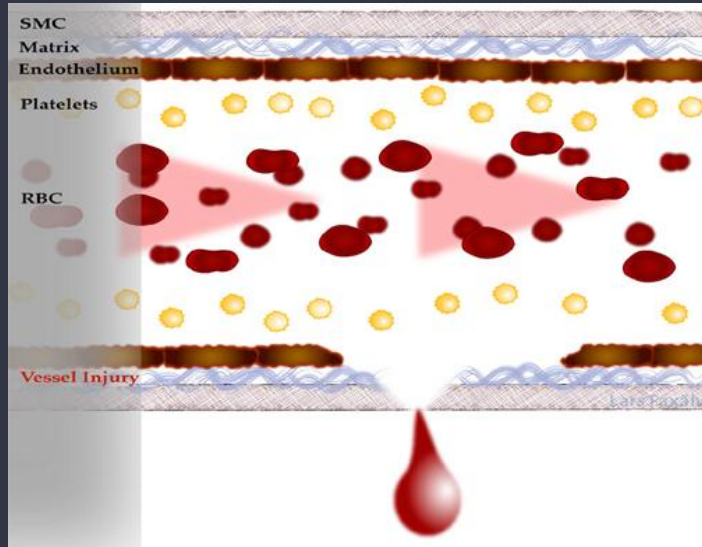


ΡΗΞΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ

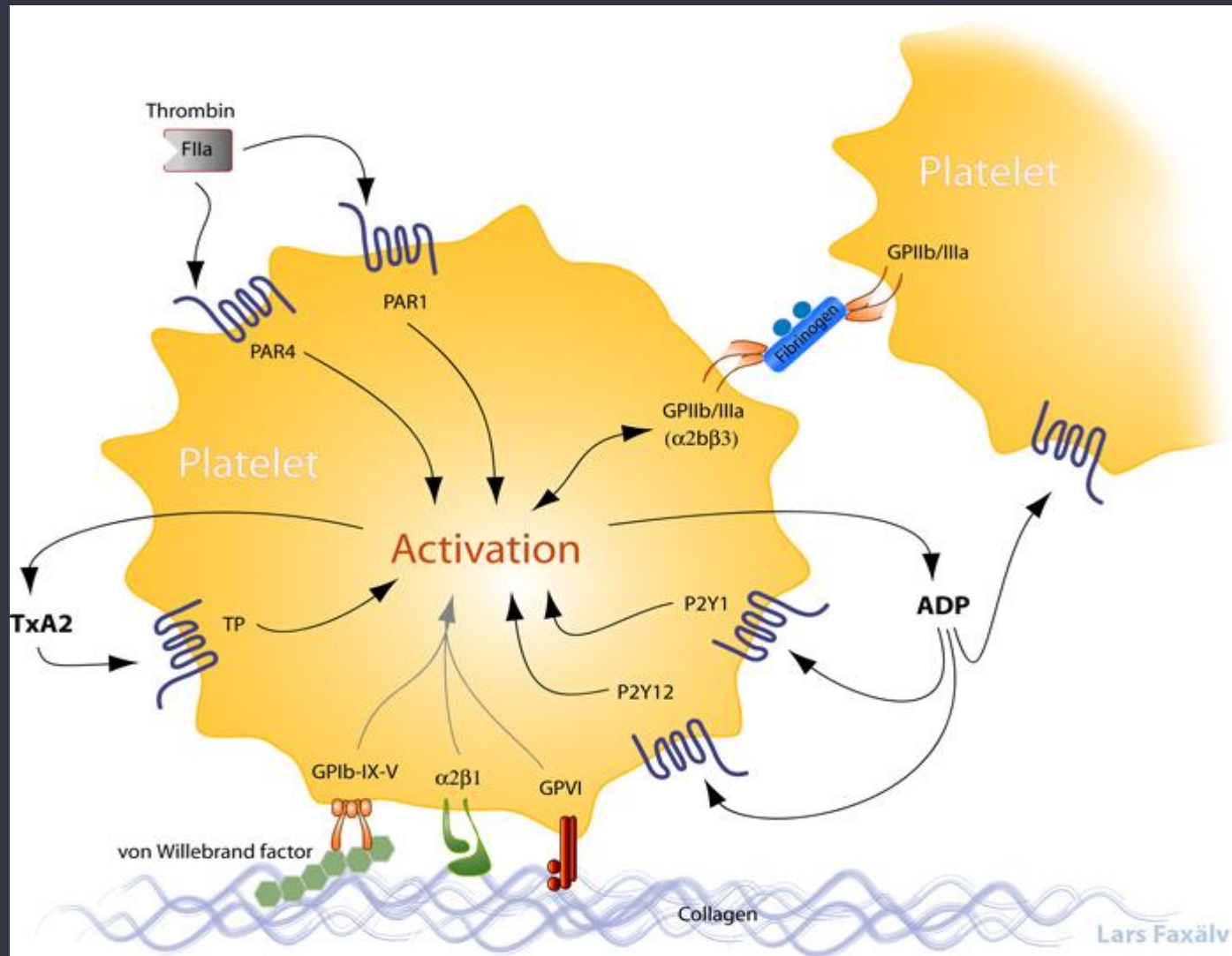


ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

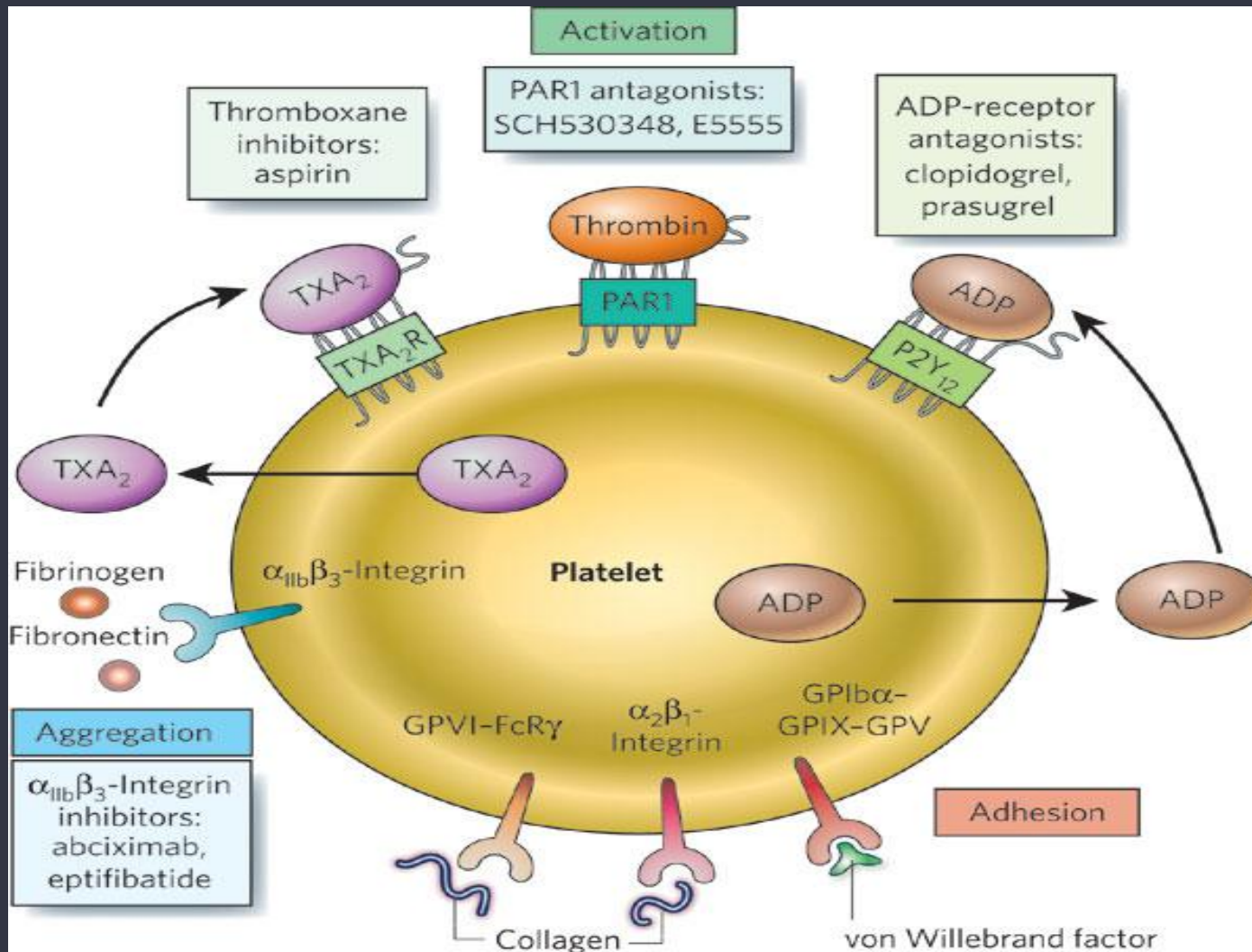




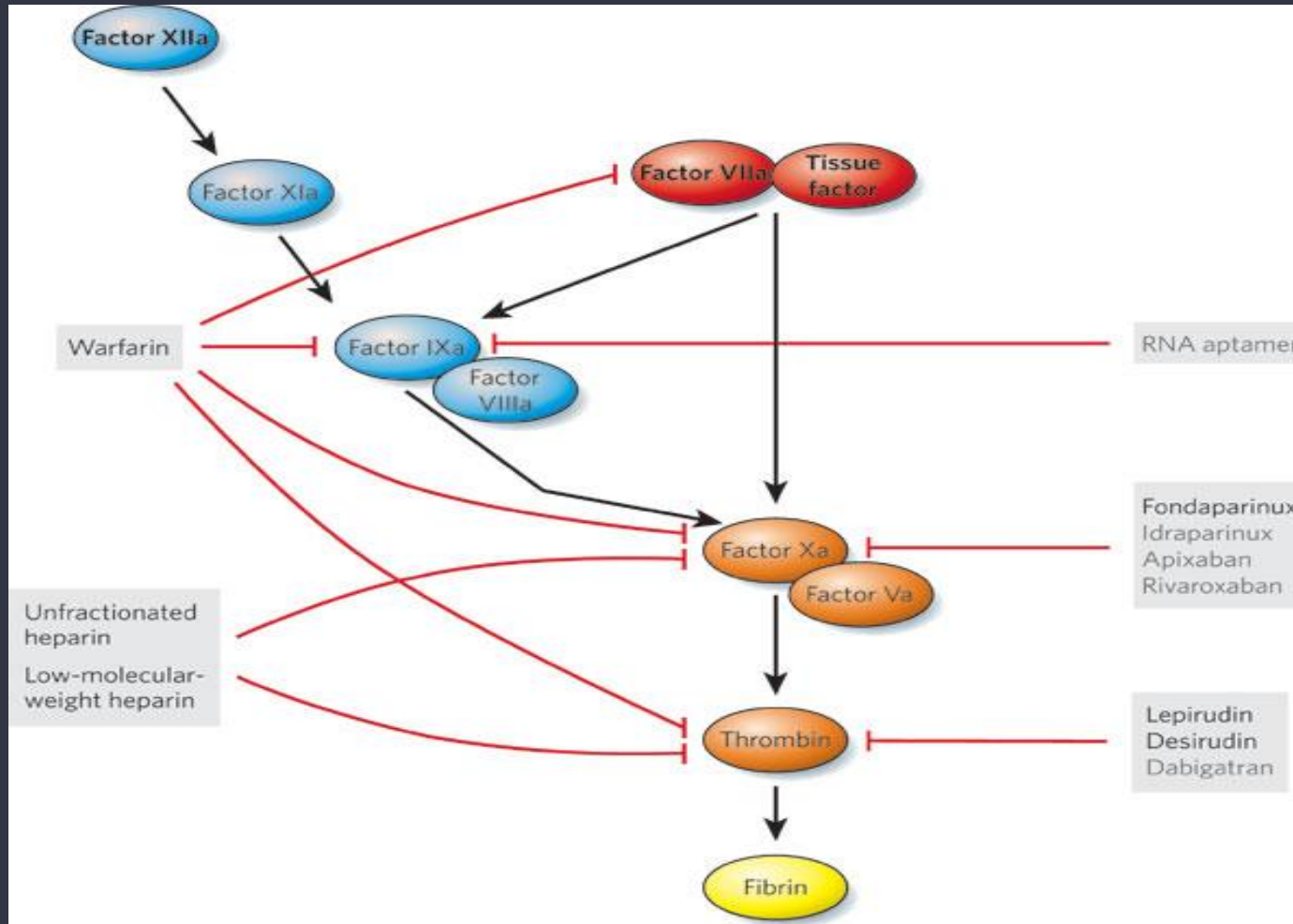
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ



ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ

I. Αναστολείς θρομβοξάνης A₂

- Aspirin

II. Αναστολείς υποδοχέα ADP

- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Cangrelor
- Ticlopidine

III. Αναστολείς PDE

- Cilostazol
- Dipyridamole

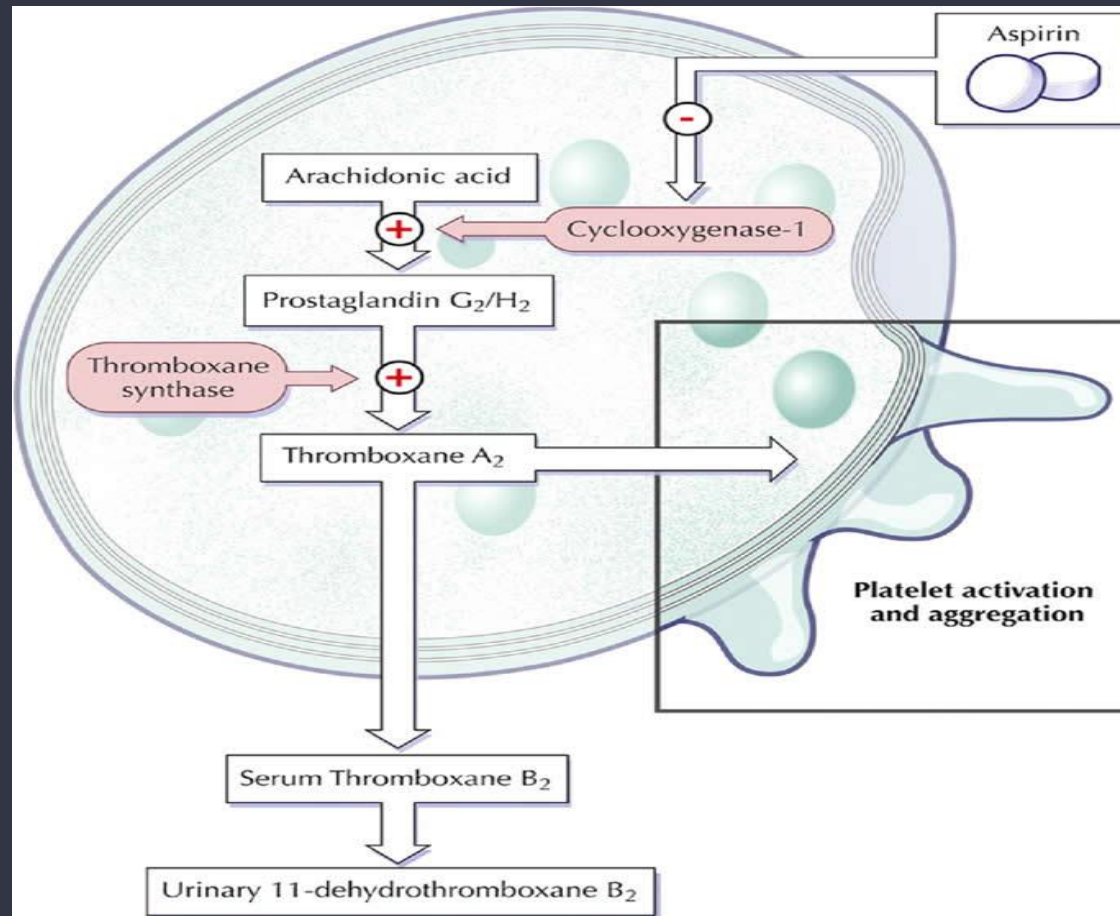
IV. Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

- Abciximab (Reopro)
- Tirofiban (Aggrastat)
- Eptifibatide (Integrilin)

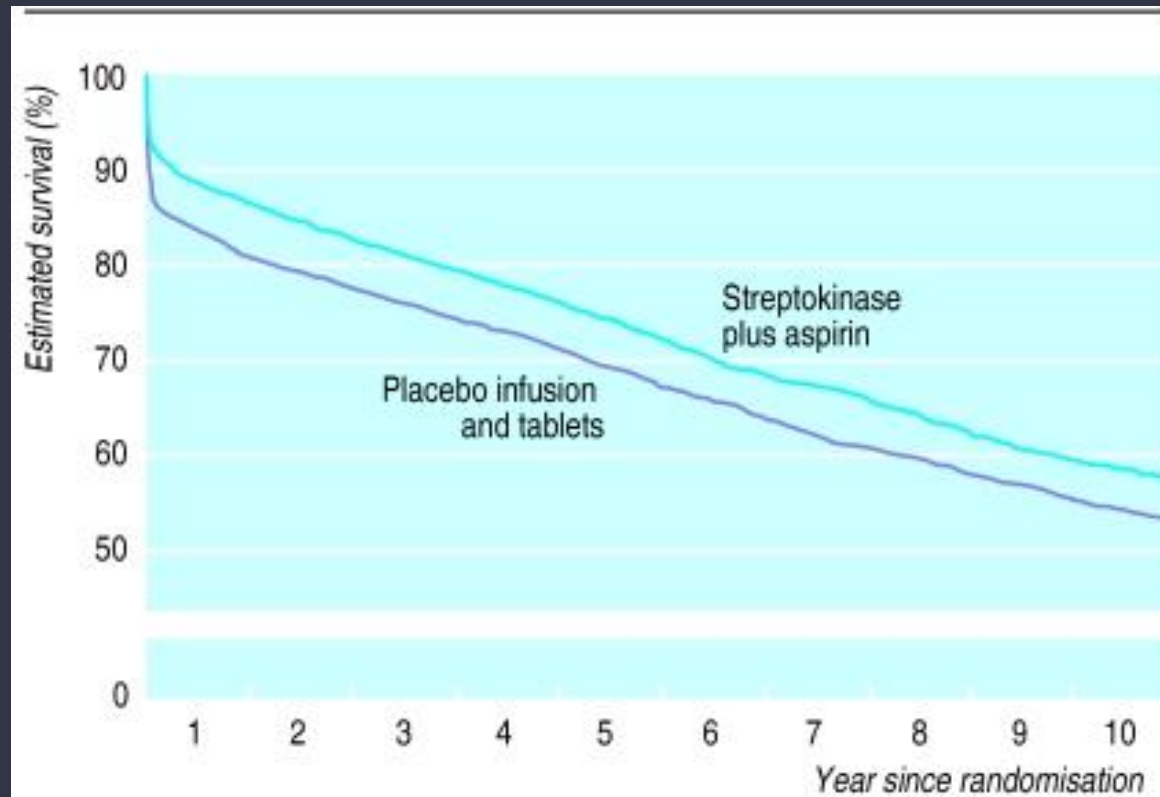
VI. Ανταγωνιστές υποδοχέα θρομβίνης των αιμοπεταλίων (PAR)

- SCH530348
- E5555

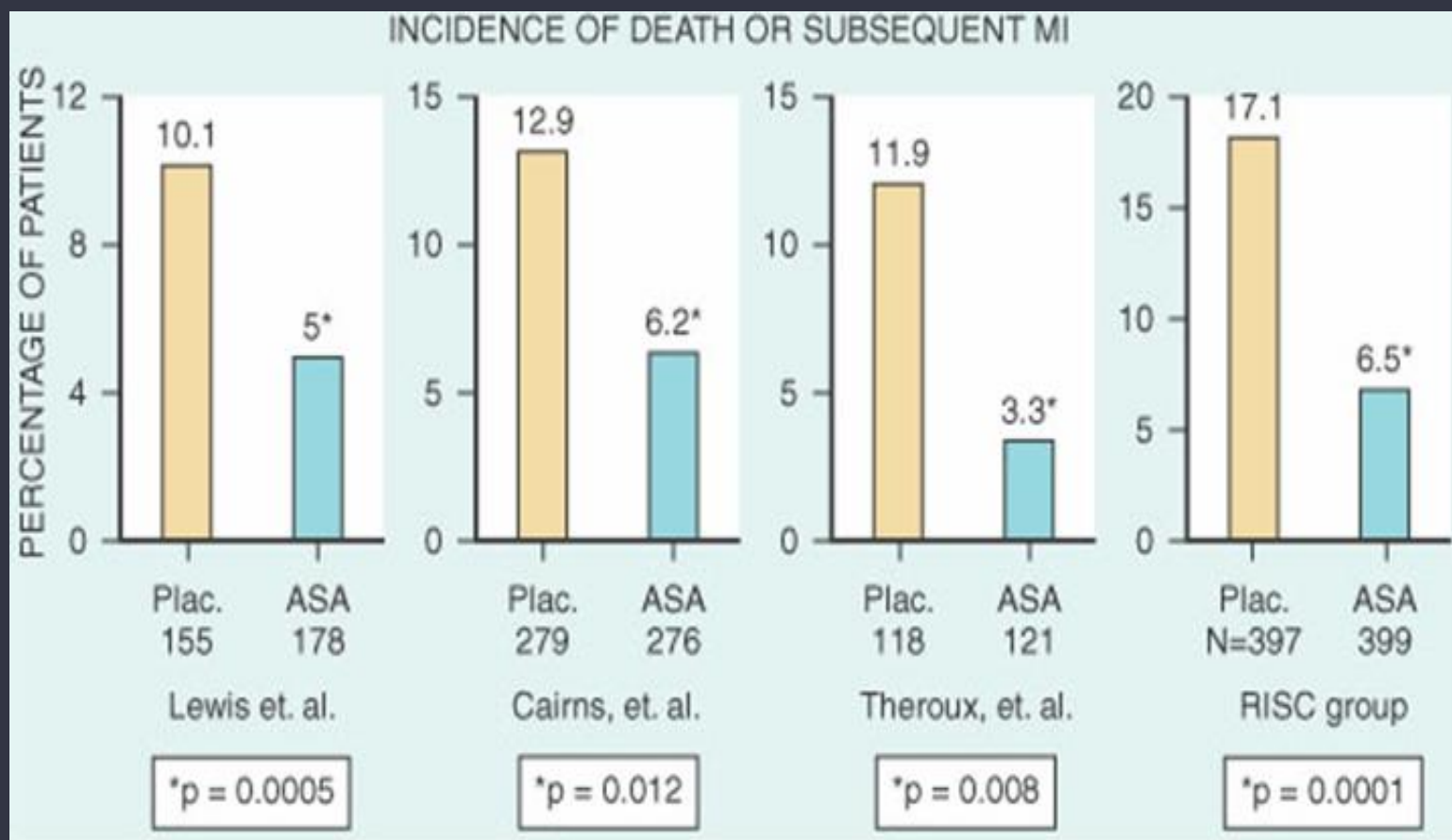
ΑΣΠΙΡΙΝΗ (ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ)



ΑΣΠΙΡΙΝΗ (STEMI) ISIS-2



ΑΣΠΙΡΙΝΗ (NSTE ACS)



ΑΣΠΙΡΙΝΗ – ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

ü Αιμορραγική διάθεση (γαστρεντερικό)

ü Αλλεργικές αντιδράσεις

ü Αγγειοοίδημα

§ 1-6 hr

§ ↑ κινδύνου όταν συγχορηγείται
με άλλα NSAIDs



ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ

I. Αναστολείς θρομβοξάνης A_2

- Aspirin

II. Αναστολείς υποδοχέα ADP

- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Cangrelor
- Ticlopidine

III. Αναστολείς PDE

- Cilostazol
- Dipyridamole

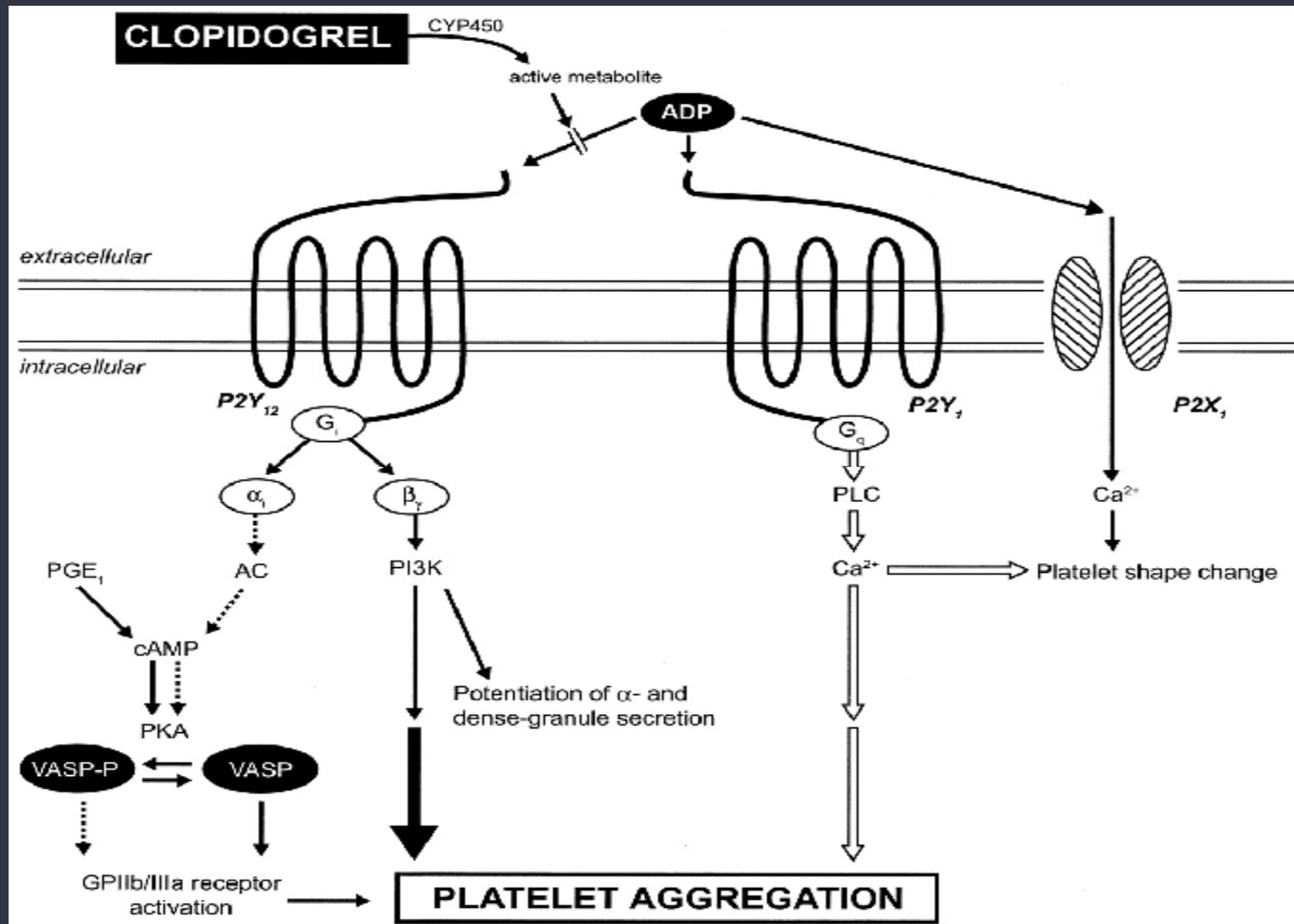
IV. Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

- Abciximab (Reopro)
- Tirofiban (Aggrastat)
- Eptifibatide (Integrilin)

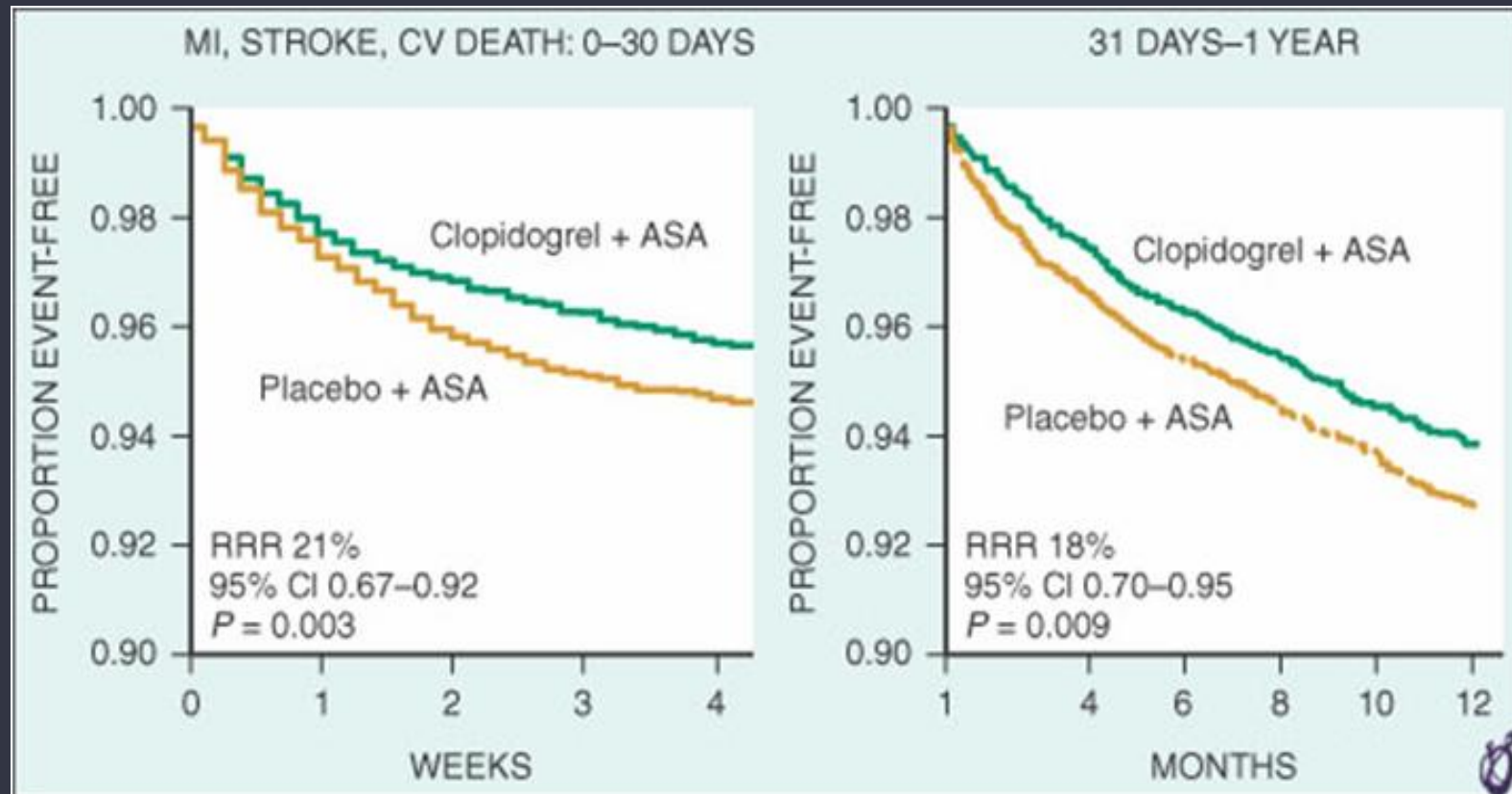
VI. Ανταγωνιστές υποδοχέα θρομβίνης των αιμοπεταλίων (PAR)

- SCH530348
- E5555

ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ (ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ)



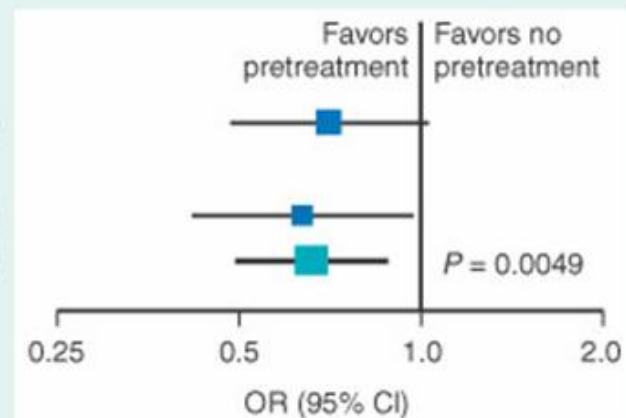
CURE (NSTE ACS)



ΦΟΡΤΙΣΗ ΜΕ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ (300mg)

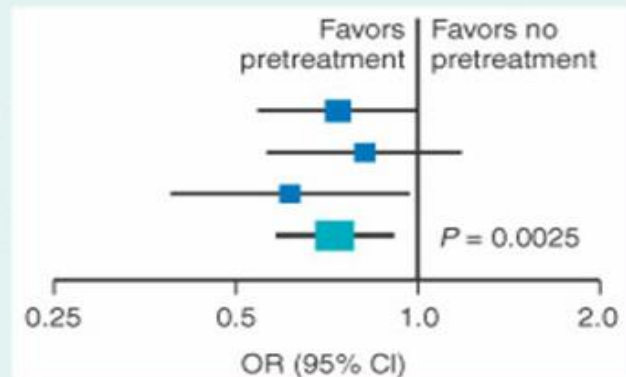
MYOCARDIAL INFARCTION BEFORE PCI

Trial	Events, no./total (%)		OR (95% CI)
	Clopidogrel	Placebo	
PCI-CURE	47/1313 (3.6%)	68/1345 (5.1%)	0.70 (0.48–1.02)
CREDO	n/a	n/a	n/a
PCI-CLARITY	37/933 (4.0%)	57/930 (6.1%)	0.60 (0.38–0.96)
Overall	84/2246 (3.7%)	125/2275 (5.5%)	0.67 (0.50–0.89)



CARDIOVASCULAR DEATH OR MYOCARDIAL INFARCTION AFTER PCI TO 30 DAYS

Trial	Events, no./total (%)		OR (95% CI)
	Clopidogrel	Placebo	
PCI-CURE	79/1313 (6.0%)	108/1345 (8.0%)	0.70 (0.48–1.02)
CREDO	52/900 (5.8%)	64/915 (7.0%)	0.82 (0.56–1.19)
PCI-CLARITY	31/933 (3.3%)	50/930 (5.4%)	0.60 (0.38–0.96)
Overall	162/3146 (5.1%)	222/3190 (7.0%)	0.73 (0.59–0.89)



CURRENT – OASIS 7

- 25,087 ασθενείς με STEMI/NSTE ACS
- Coro 99%
- PCI 70%

600mg → 150mg (7 ημ) → 75mg od

vs

300mg → 75mg od

CURRENT – OASIS 7

- Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν διπλή δόση κλοπιδογρέλης και υπεβλήθησαν σε PCI παρατηρήθηκε μείωση των θρομβώσεων stent και των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (OEM, AEE, καρδιαγγειακός θάνατος)
- Στην ομάδα των ασθενών που δεν υπεβλήθησαν σε PCI, η διπλή δόση κλοπιδογρέλης δεν παρουσίασε κλινικό όφελος (70% των ασθενών είχαν μη σημαντική ΣΝ ή διέκοψαν πρόωρα την κλοπιδογρέλη ώστε να υποβληθούν σε CABG)
- Μετρίου βαθμού αύξηση των σοβαρών αιμορραγιών, χωρίς όμως αύξηση των θανατηφόρων ή ενδοκράνιων αιμορραγιών, ή των αιμορραγιών που σχετίζονταν με CABG
- ASA 300-325mg vs ASA 75-100mg χωρίς διαφορές

GUIDELINES (STEMI)

	<u>Θρομβόλυση</u>	<u>Primary PCI</u>	<u>Χωρίς επαναγγείωση</u>
<u>Ασπιρίνη</u>	150-325 mg (PO) ή 250 mg (IV)	150-325 mg (PO) ή 250-500 mg (IV)	150-325 mg (PO)
<u>Κλοπιδογρέλη</u>	300 mg Ηλικία >75 → 75 mg	300-600 mg	75 mg

GUIDELINES (NSTE ACS)

	<u>Φαρμακευτική αγωγή</u>	<u>Πρώιμη PCI</u>
<u>Ασπιρίνη</u>	160-325 mg (PO) → 75-100 mg od	160-325 mg (PO)
<u>Κλοπιδογρέλη</u>	300 mg → 75 mg od	300-600 mg → 75 mg od

ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ – ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

ü Αιμορραγική διάθεση

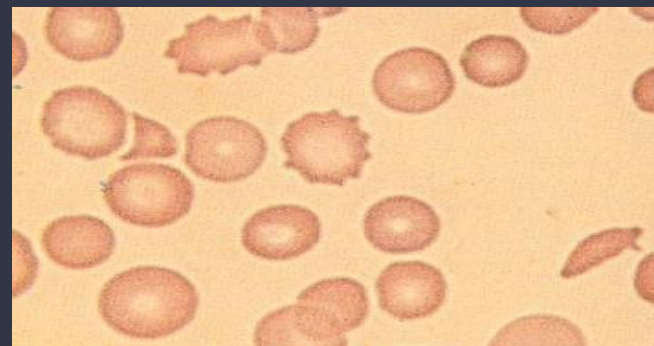
ü Ουδετεροπενία (~ 0,05 %)

 s συνήθως αναστρέψιμη με διακοπή του φαρμάκου

ü Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (~ 0,0004 %)

ü Συμπτώματα από το γαστρεντερικό

ü Κνησμός



ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ - ΑΝΟΧΗ

- ü Μεγάλο εύρος ανταπόκρισης στην αγωγή
- ü 30% των ασθενών εμφανίζουν μειωμένη ή μηδενική ανταπόκριση
- ü ~ 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος θρόμβωσης stent και καρδιαγγειακού θανάτου
 - § Γενετικοί παράγοντες
 - § Αλληλεπιδράσεις με συγχορηγούμενα φάρμακα (π.χ PPIs)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ

I. Αναστολείς θρομβοξάνης A₂

- Aspirin

II. Αναστολείς υποδοχέα ADP

- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Cangrelor
- Ticlopidine

III. Αναστολείς PDE

- Cilostazol
- Dipyridamole

IV. Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

- Abciximab (Reopro)
- Tirofiban (Aggrastat)
- Eptifibatide (Integrilin)

VI. Ανταγωνιστές υποδοχέα θρομβίνης των αιμοπεταλίων (PAR)

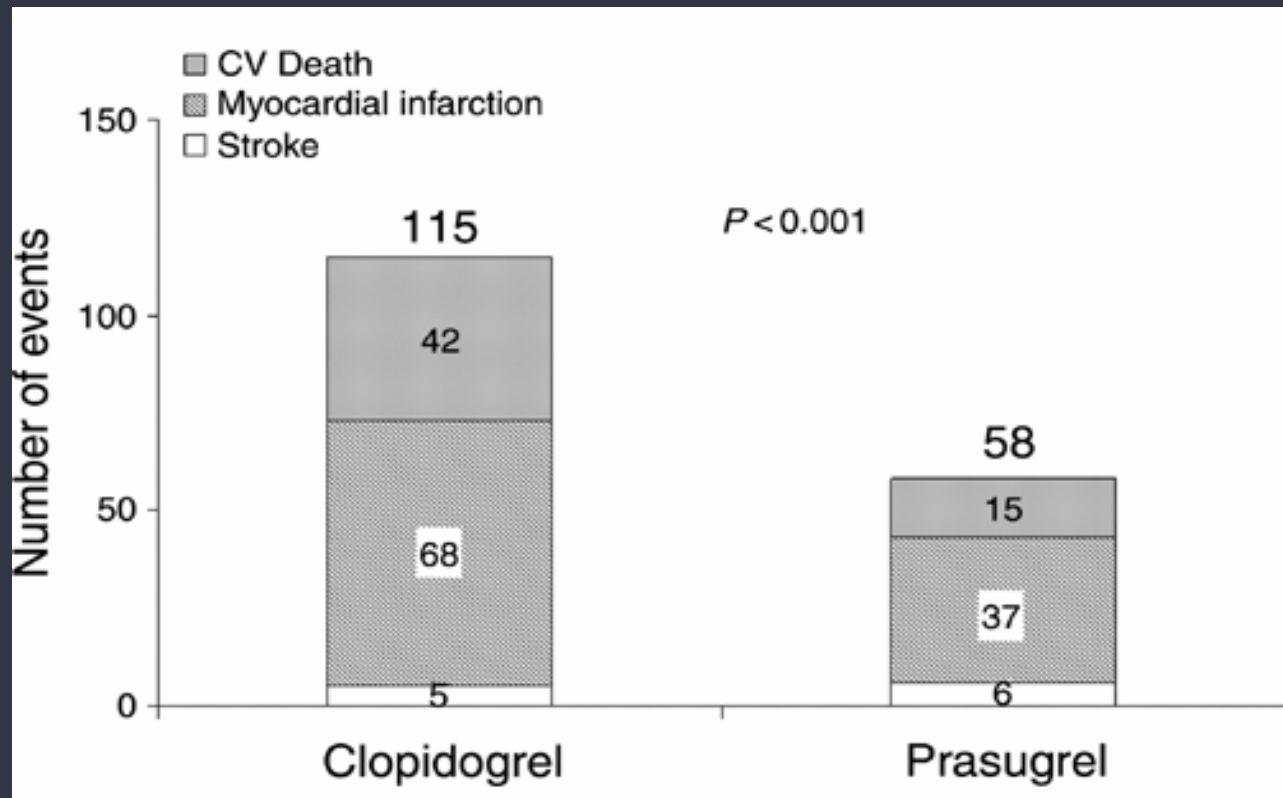
- SCH530348
- E5555

ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ

- Ø Αναστολέας υποδοχέα P2Y₁₂
- Ø 3^{ης} γενιάς θειενοπυριδίνη
- Ø Ταχύτερη, ισχυρότερη και μεγαλύτερης διάρκειας αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη
- Ø Δοσολογία
 - ü 60 mg (φόρτιση)
 - ü 10mg ημερησίως

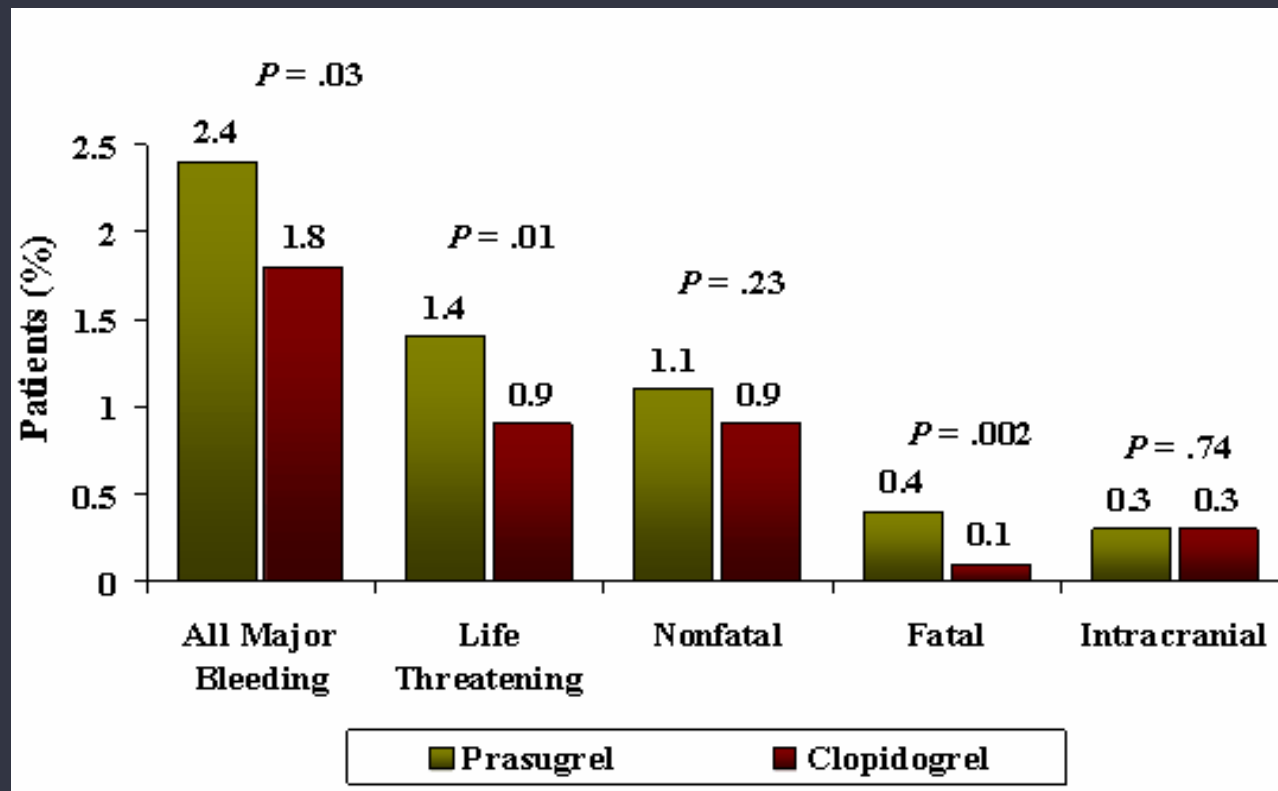
ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ

TRITON-TIMI 38



ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ

TRITON-TIMI 38



ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ

TRITON-TIMI 38

§ Prasugrel (60/10mg) vs Clopidogrel (300/75mg)

§ STEMI/NSTE ACS

§ 13,608 ασθενείς

§ ↓ καρδιαγγειακών συμβαμάτων

§ ↓ θρομβώσεων stent

§ ↑ μείζονων αιμορραγιών, κυρίως σε ασθενείς με:

§ Ιστορικό ΑΕΕ/ΤΙΑ

§ Ηλικία ≥ 75

§ Σωματικό βάρος < 60 kgr

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ

I. Αναστολείς θρομβοξάνης A_2

- Aspirin

II. Αναστολείς υποδοχέα ADP

- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Cangrelor
- Ticlopidine

III. Αναστολείς PDE

- Cilostazol
- Dipyridamole

IV. Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

- Abciximab (Reopro)
- Tirofiban (Aggrastat)
- Eptifibatide (Integrilin)

VI. Ανταγωνιστές υποδοχέα θρομβίνης των αιμοπεταλίων (PAR)

- SCH530348
- E5555

ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ

∅ Αναστολέας υποδοχέα P2Y₁₂

∅ μη – θειενοπυριδίνη

∅ δεν απαιτεί μεταβολισμό σε ενεργό μόριο

∅ υψηλού βαθμού αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων διαμέσου της ADP

ΤΙΚΑΓΡΕΛΟΡΗ

DISPERSE - 2

§ Ticagrelor (180/90 mg bd) vs Clopidogrel (300-600/75 mg od)

§ STEMI/NSTE ACS

§ 18,624 ασθενείς

§ ↓ καρδιαγγειακών συμβαμάτων

§ ↓ θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο

§ παρόμοια συχνότητα εμφάνισης μείζονων αιμορραγιών

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ

I. Αναστολείς θρομβοξάνης A₂

- Aspirin

II. Αναστολείς υποδοχέα ADP

- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Cangrelor
- Ticlodipine

III. Αναστολείς PDE

- Cilostazol
- Dipyridamole

IV. Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

- Abciximab (Reopro)
- Tirofiban (Aggrastat)
- Eptifibatide (Integrilin)

VI. Ανταγωνιστές υποδοχέα θρομβίνης των αιμοπεταλίων (PAR)

- E5555
- SCH530348

ΚΑΝΓΚΡΕΛΟΡΗ

∅ Αναστολέας υποδοχέα P2Y₁₂

∅ Παρεντερική χορήγηση

∅ Ταχεία έναρξη δράσης

∅ t_{1/2} 5-9 min

∅ Αποκατάσταση λειτουργίας των αιμοπεταλίων εντός 20 min από την απόσυρση

ΚΑΝΓΚΡΕΛΟΡΗ

CHAMPION PCI
CHAMPION PLATFORM

§ Cangrelor vs Clopidogrel

§ STEMI/NSTE ACS

§ Διακοπή των μελετών (13 Μαΐου 2009) λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας έναντι της κλοπιδογρέλης

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ

I. Αναστολείς θρομβοξάνης A₂

- Aspirin

II. Αναστολείς υποδοχέα ADP

- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Cangrelor
- Ticlodipine

III. Αναστολείς PDE

- Cilostazol
- Dipyridamole

IV. Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

- Abciximab (Reopro)
- Tirofiban (Aggrastat)
- Eptifibatide (Integrilin)

VI. Ανταγωνιστές υποδοχέα θρομβίνης των αιμοπεταλίων (PAR)

- E5555
- SCH530348

Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

- Abciximab → FAB τμήμα ετερογενούς αντισώματος 7E3
- Eptifibatide → επταπεπτίδιο προερχόμενο από το δήγμα του φιδιού *sistrurus miliaris barbouri*
- Tirofiban → μη πεπτιδικό παράγωγο της τυροσίνης

Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa ESC Guidelines

	STEMI		NSTE ACS	
	Πρωτογενή PCI	Φαρμακευτική αντιμετώπιση	Πρώιμη PCI	Φαρμακευτική αντιμετώπιση
Abciximab (Reopro)	IIa (A)	III	I(A)*	III
Tirofiban (Aggrastat)	IIb (B)	III	IIa (A) (μετρίου-υψηλού κινδύνου)	II (υψηλού κινδύνου)
Eptifibatide (Integrilin)	IIb (C)	III	IIa (A) (μετρίου-υψηλού κινδύνου)	II (υψηλού κινδύνου)

* Εφόσον δεν έχει γίνει έναρξη Tirofiban ή Integrilin προ της PCI

Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (δοσολογίες ACS)

§ Abciximab (Reopro) → 0.25 mg/kg bolus → 0.125 µg/kg/min (max 10 µg/min)

ü 12-24 hr

§ Eptifibatide (Integrilin) → 180 µg/kg bolus (για PCI 2^η bolus έγχυση μετά 10 min) → 2 µg/kg/min *

ü 72-96 hr

§ Tirofiban (Aggrastat) → 0.4 µg/kg για 30 min → 0.1 µg/kg/min * *

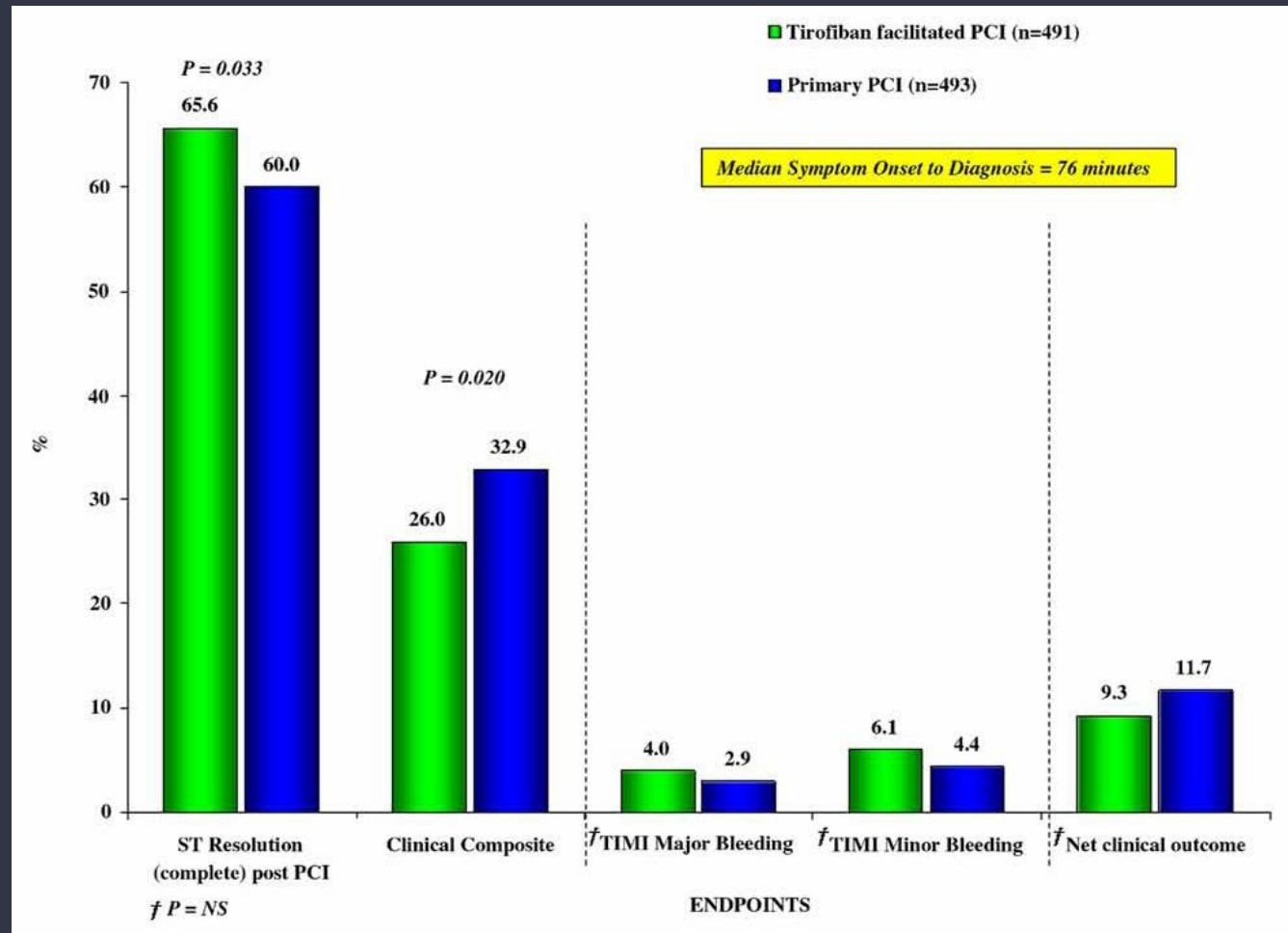
ü 48-96 hr

* CrCl 30-50 → 50% δόσης συντήρησης, CrCl < 30 → αντενδείκνυται

** CrCl < 30 → 50% δόσης συντήρησης

Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

On -TIME 2



Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

- Η χρήση των IIb/IIIa συνιστάται σε μετρίου και υψηλού κινδύνου ασθενείς με NSTEMI, ιδιαίτερα όταν προγραμματίζεται πρόωμη επεμβατική αντιμετώπιση
- Σε ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε primary PCI η χρήση των IIb/IIIa παρέχει κλινικό όφελος, το οποίο όμως είναι τεκμηριωμένο σε μικρότερο βαθμό
- Σε ασθενείς με ACS χαμηλού κινδύνου, η χρήση των IIb/IIIa δεν συνιστάται, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως σε ασθενείς με αρνητική ενζυμική κίνηση, που προβλέπεται να αντιμετωπιστούν συντηρητικά, η χρήση τους αντενδείκνυται

Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ)

P Αιμορραγική διάθεση

P Αλλεργική αντίδραση (Abciximab)

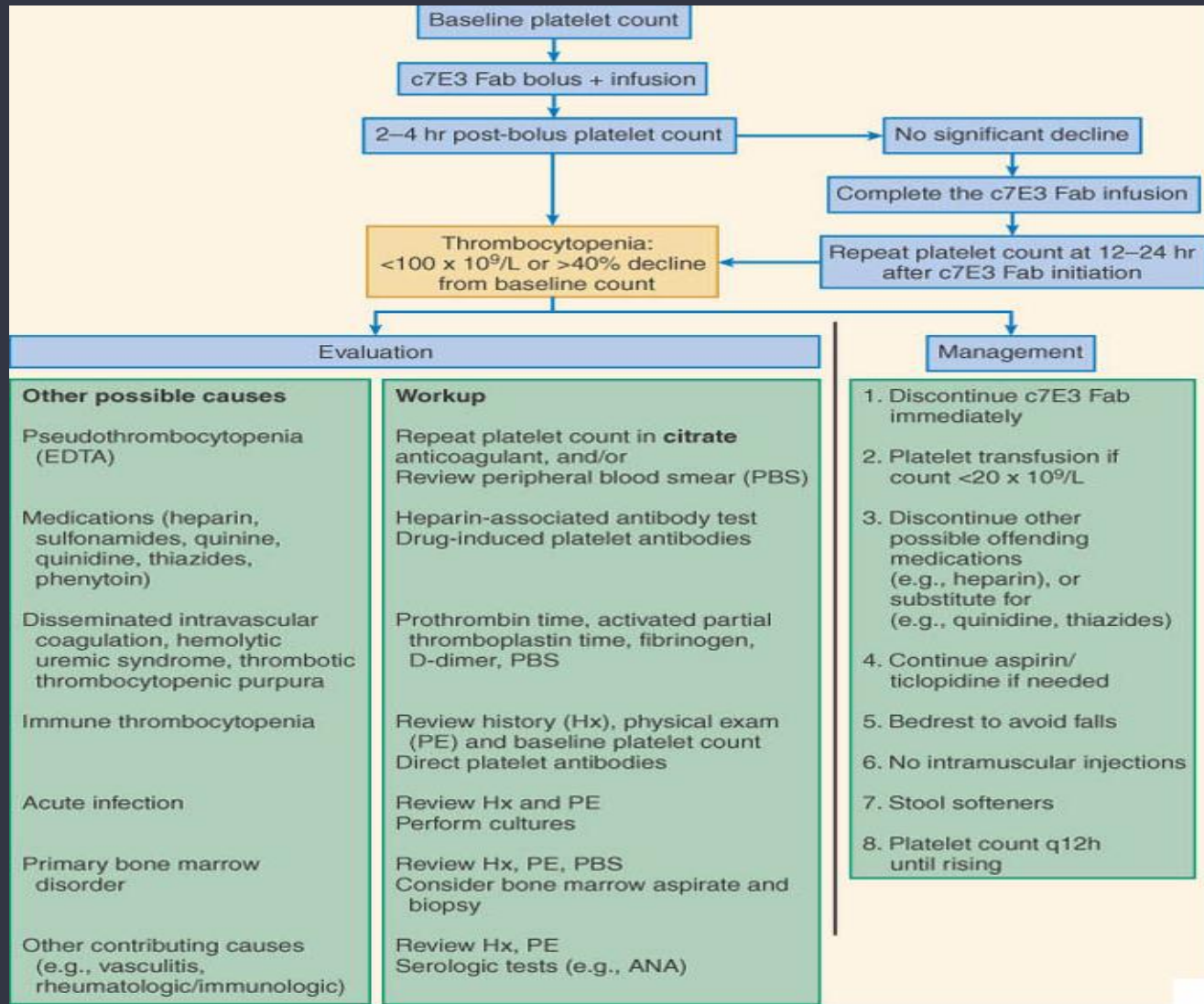
P Θρομβοπενία

§ κυρίως με **Abciximab**

§ **12 – 24 hr** από την έναρξη

§ **0,1 – 0,5 %** σοβαρή θρομβοπενία ($< 20,000/\text{mm}^3$)

Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ)



ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ

I. Αναστολείς θρομβοξάνης A₂

- Aspirin

II. Αναστολείς υποδοχέα ADP

- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Cangrelor
- Ticlopidine

III. Αναστολείς PDE

- Cilostazol
- Dipyridamole

IV. Αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

- Abciximab (Reopro)
- Tirofiban (Aggrastat)
- Eptifibatide (Integrilin)

VI. Ανταγωνιστές υποδοχέα θρομβίνης των αιμοπεταλίων (PAR)

- SCH530348
- E5555

Ανταγωνιστής υποδοχέα θρομβίνης των αιμοπεταλίων (PAR-1)

TRA-PCI
(SCH 530348)

- 1030 ασθενείς
- Μελέτη φάσης II
- Προγραμματισμένη PCI
- Δόση φόρτισης 10/20/40 mg
- Δόση συντήρησης 0.5/1.0/2.5 mg od
- ASA, Κλοπιδογρέλη, Ηπαρίνη, Bivalirudin, IIb/IIIa

Ανταγωνιστής υποδοχέα θρομβίνης των αιμοπεταλίων (PAR-1)

TRA-PCI
(SCH 530348)

- Υψηλού βαθμού αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων διαμέσου της θρομβίνης
- Χωρίς αύξηση του συνολικού αιμορραγικού κινδύνου
- 2 μελέτες φάσης III σε εξέλιξη (TRA 2P, TRACER)