



ΙΑΤΡΙΚΟ

ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ



ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΚΕΤΙΚΟΓΛΟΥ MD PhD FESC
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

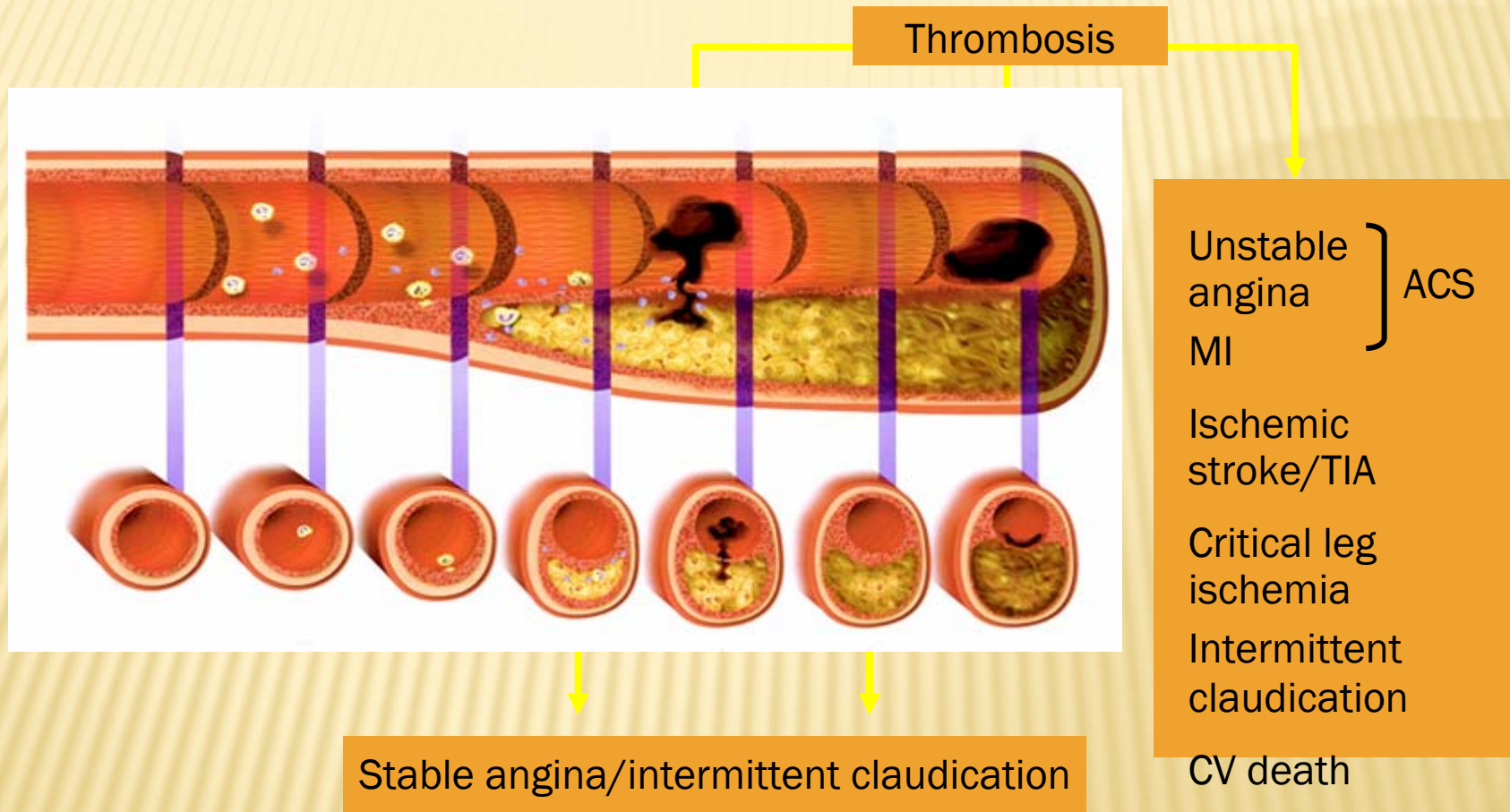
ΔΙΔΑΚΤΩΡ Α.Π.Θ.

**Δ/ΝΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΚΑΙ
ΗΧΩΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2011**

PATHOLOGIC PROGRESSION TO ATHEROTHROMBOSIS

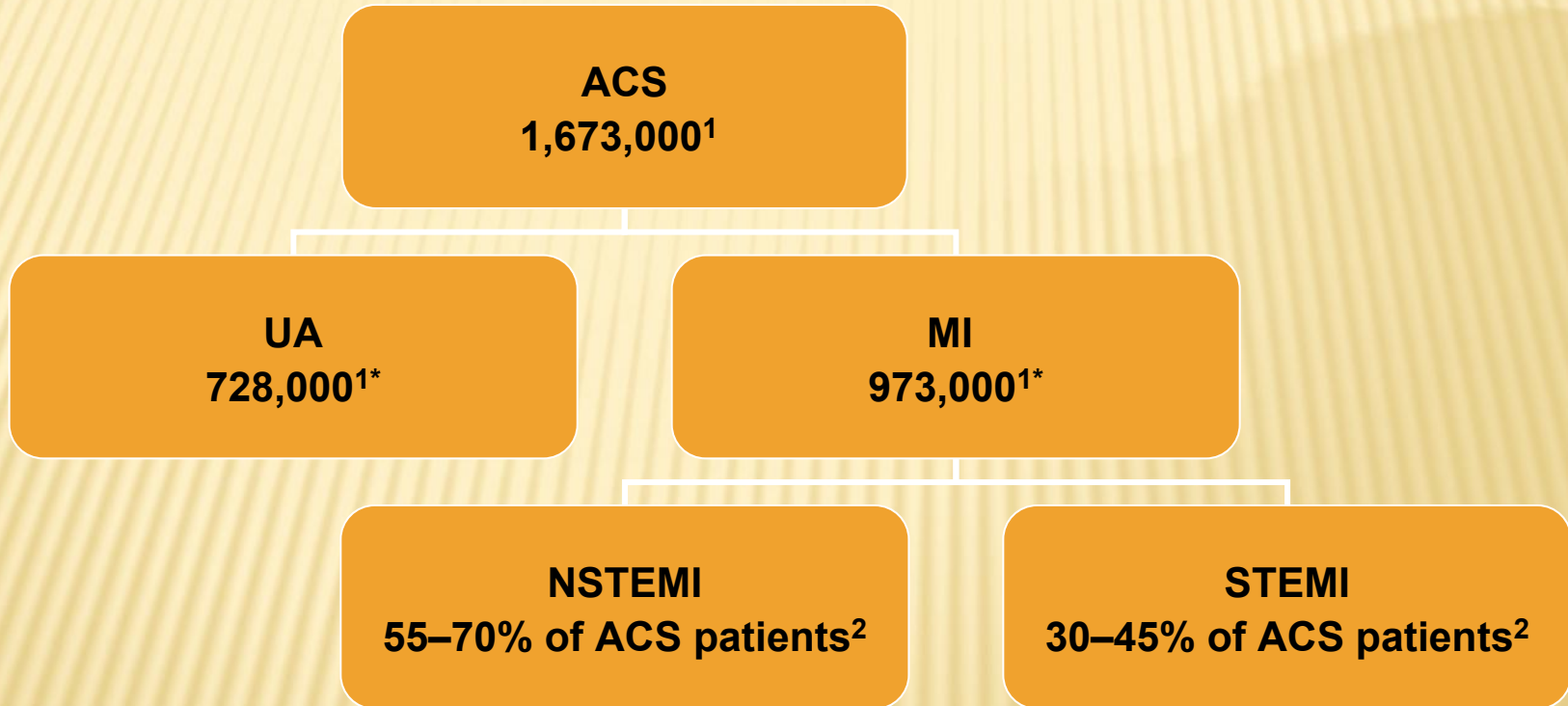
Adapted from Libby P. Circulation 2001; 104: 365-372.



MI=myocardial infarction; ACS=acute coronary syndromes;
TIA=transient ischemic attack; CV=cardiovascular

INCIDENCE OF ACS IN THE US

Number of people with ACS discharged from US hospitals in 2002
(including secondary discharges)



*28,000 hospitalizations received both diagnoses for UA and MI

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics 2005 Update.

2. NRMI-4. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 365A–366A.

High Risk of Mortality Following Acute MI

	NRMI 3–4 (n=153,486) ¹	GRACE Registry (n=5476) ²
In-hospital mortality	12.3%	7.8%
– Reperfused	6.6%	–
– Not reperfused	18.7%	–
6-month* mortality	–	4.8%

- Despite current therapy, 10% of STEMI patients die within one month after hospital discharge²
- Within 6 years 18% of men and 35% of women will have another heart attack³

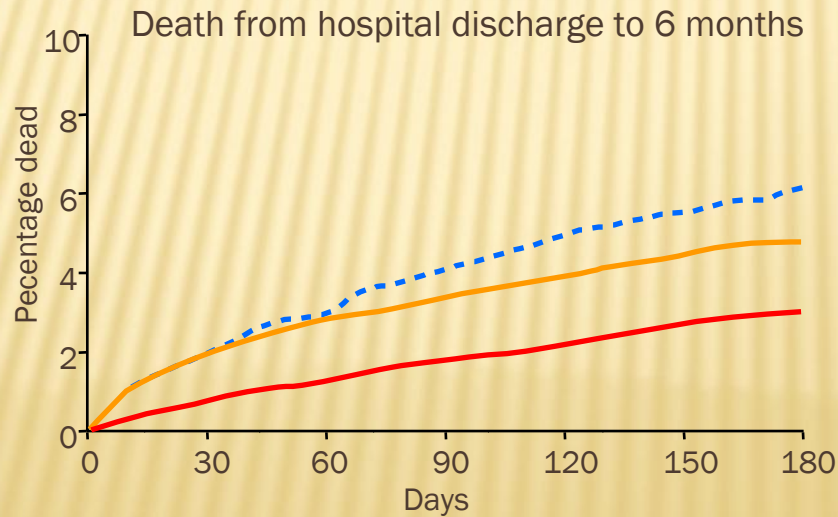
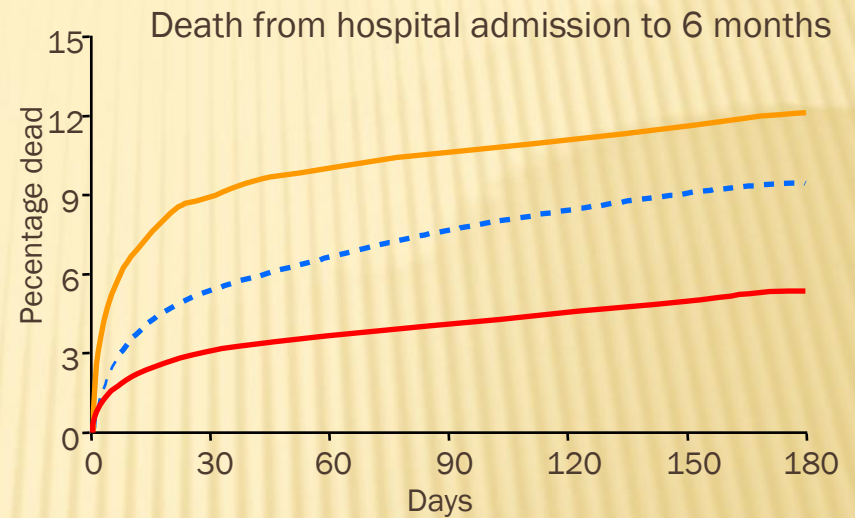
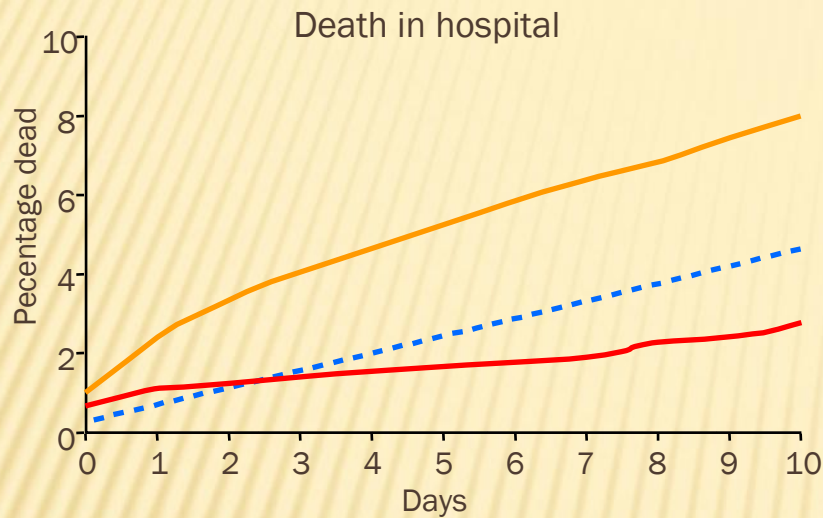
*Post-discharge; GRACE=The Global Registry of Acute Coronary Events; NRMI=National Registry for Acute Myocardial Infarction

1. NRMI-4. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 365A–366A.

2. Goldberg RJ et al. Am J Cardiol 2004; 93: 288–293.

3. Antman EM, et al. 2004 ACC/AHA STEMI Guidelines.

ACS IS A LEADING CAUSE OF MORTALITY: THE GRACE REGISTRY



ACS PATIENTS ARE AT RISK IN HOSPITAL¹

Despite improvements in MI treatment, in-hospital mortality remains high in ACS patients:¹

In-hospital mortality:^{2†}

STEMI ^{2,3}	NSTEMI	UA
7.0*-7.2%	5.9%*	2.0%*

† Data from patients in Europe

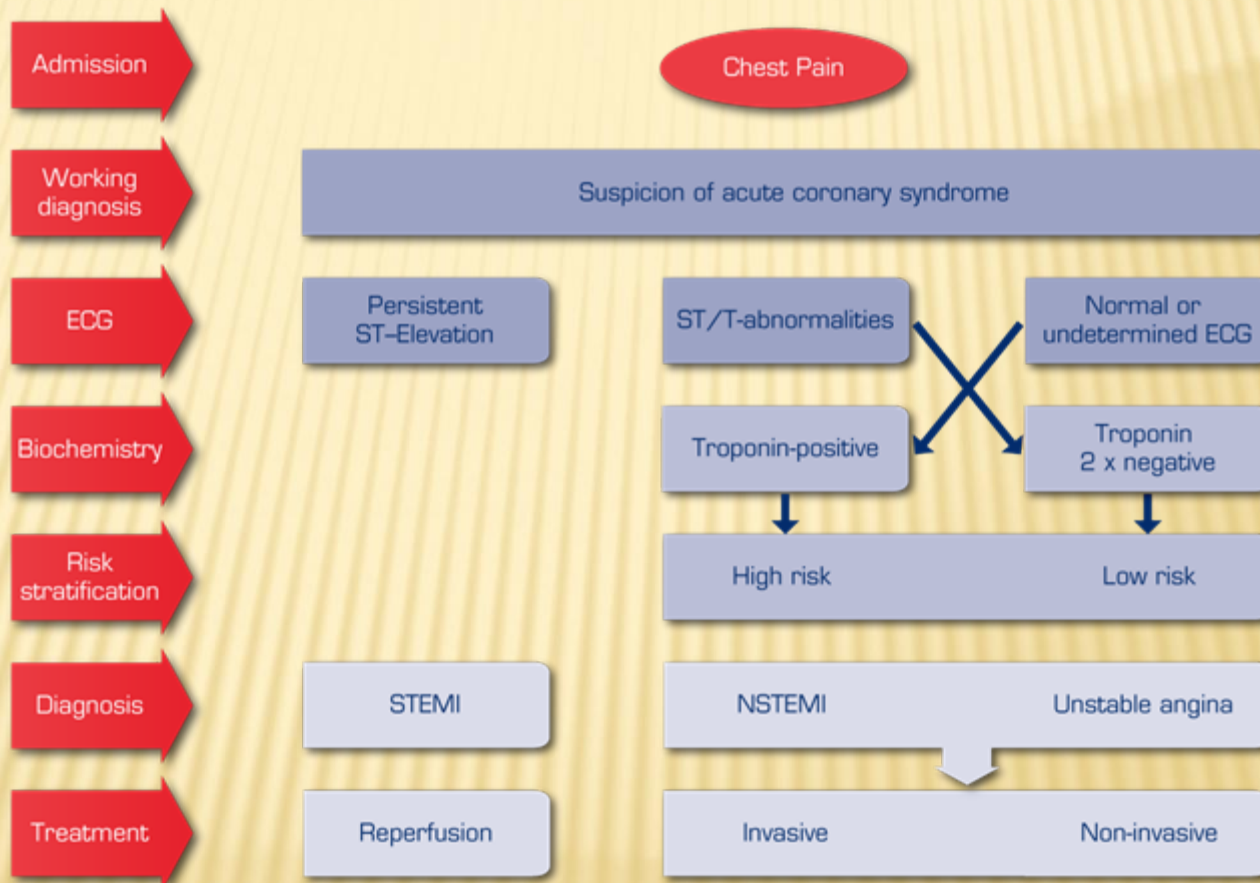
*Adjusted for GRACE (global registry of acute coronary events) risk score

1. Mandelzweig L *et al. EHJ* 2006;**27**:2285-2293.

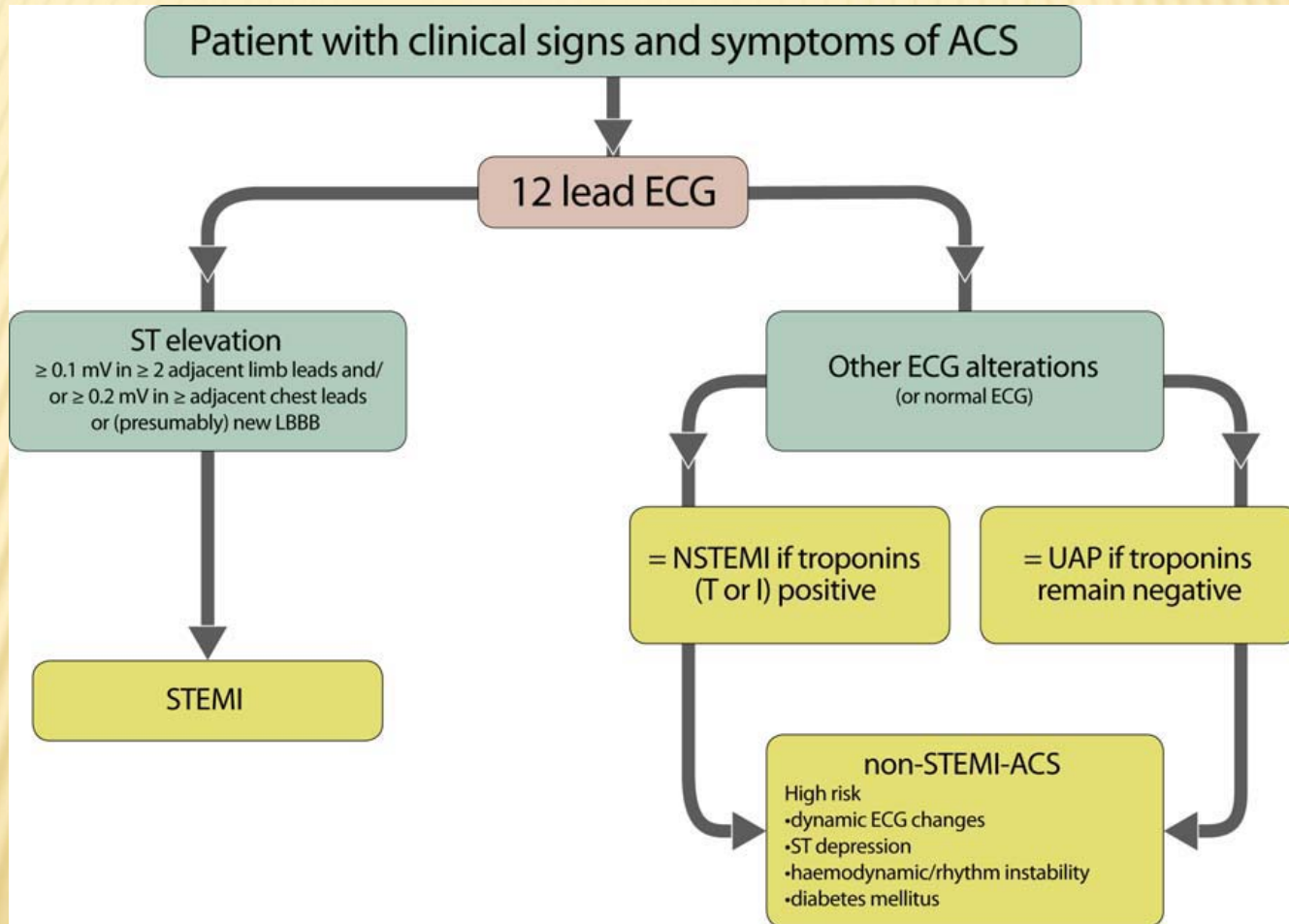
2. Carruthers KF *et al. Heart* 2005;**91**:290-298.

3. Hasdai D *et al. EHJ*. 2002;**23**(15):1190-1201.

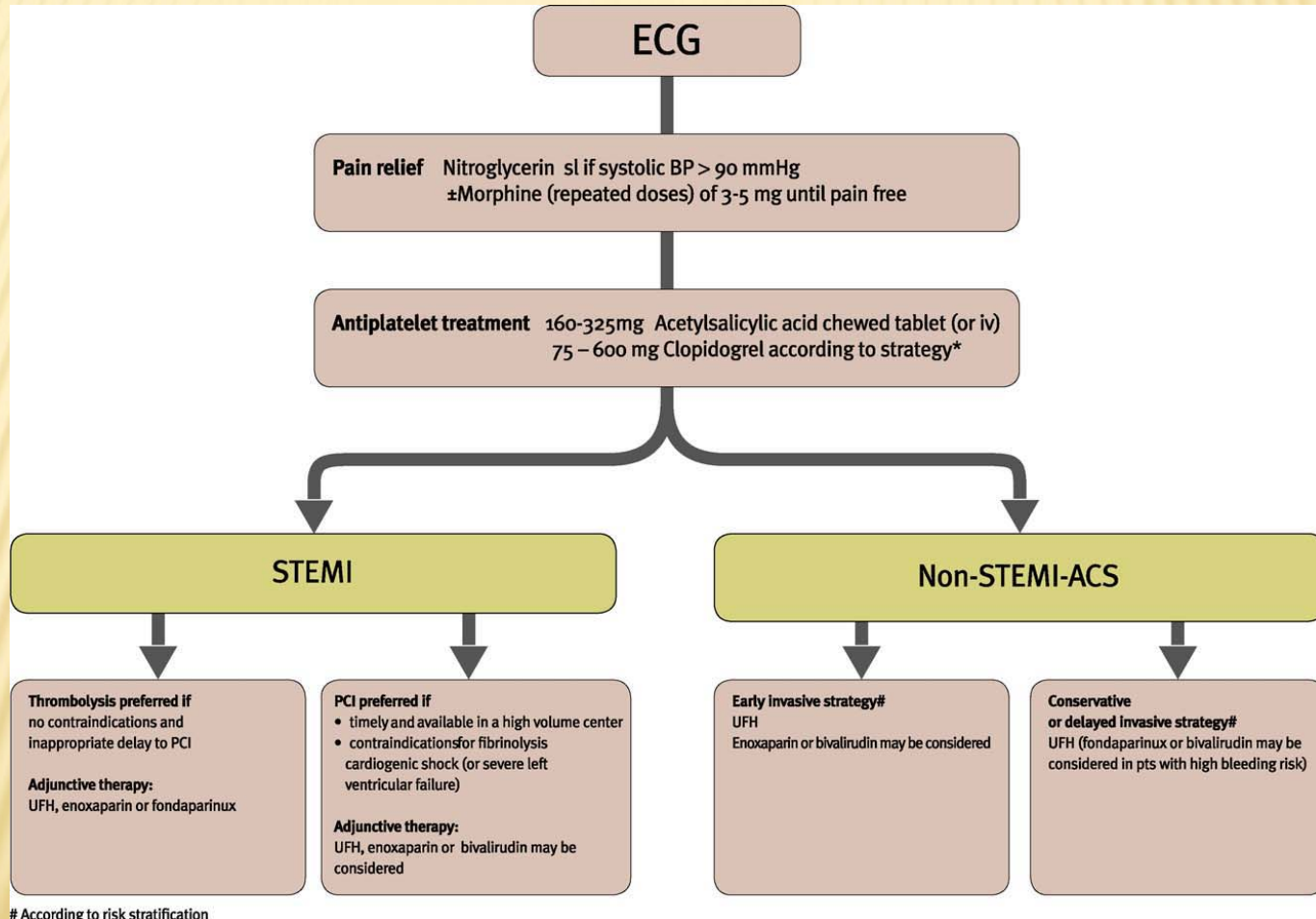
THE SPECTRUM OF ACS



ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΞΕΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ



ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΞΕΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ



ECG: THE DIAGNOSTIC CORNERSTONE IN ACS

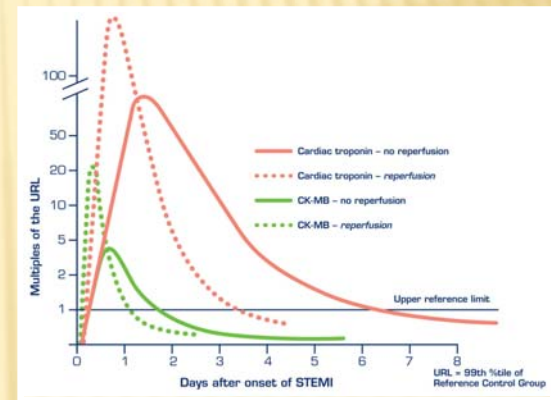
- ECG is used in the initial diagnosis of ACS¹
 - Shows changes during symptoms and response to treatment (cardiac basis for symptoms)
 - Demonstrates pre-existing structural or ischemic heart disease (left ventricular hypertrophy, Q waves)
 - A normal ECG or one that remains unchanged from the baseline does not exclude the possibility that chest pain is ischemic in origin
- Requirements for ECG recording:²
 - 12-lead ECG is the first line diagnosis tool
 - Should be performed within 10 min after first medical contact
 - Should be interpreted by a qualified physician
 - Should be repeated at least at 6 and 24 hours and in the case of recurrence of chest pain/symptoms

1. Acute Coronary Syndrome, *emedicine*, August 2007. Available at: URL: <http://emedicine.com/EMERG/topic31.htm>. Accessed October 2006.

2. Bassand JP *et al. EHJ* 2007;**28**:1598–1660.

BIOCHEMICAL MARKERS OF MYOCARDIAL DAMAGE

- Cardiac troponin T or troponin I constitute gold standard^{1,2}
 - Myoglobin
 - CK-MB or troponin (positive after H4)
 - Elevated levels detectable within 3–4 hours^{1,2}
 - Specific for myocardial damage^{1,2}
 - More reliable than ‘traditional’ cardiac enzyme creatinine kinase (CK/CK-MB)^{1,2}
 - Detection >0.1 ng/mL cardiac troponin or troponin I relates to a significantly higher mortality rate than lower levels of troponin³



Adapted from Alpert et al⁴ and Wu et al⁵

1. Bertrand ME et al. *EHJ* 2002; **23**:1809–1840.

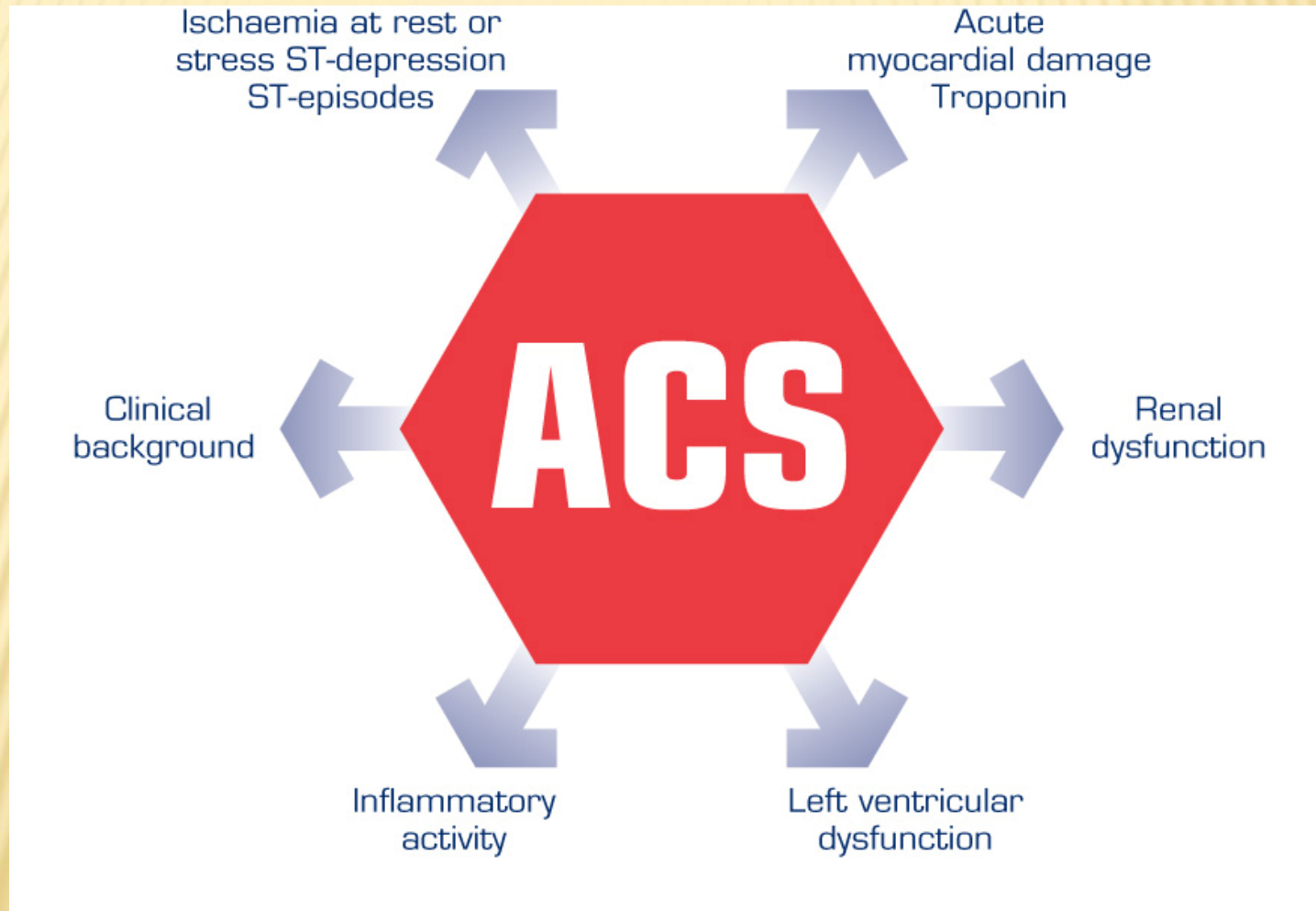
2. Bassand JP et al. *Eur Heart J* 2007; **28**:1598–1660.

3. Ohman et al. *N Engl J Med.* 1996; **335**(18):1333–1334.

4. Alpert et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**:959.

5. Wu et al. *Clin Chem* 1999; **45**:1104–1121.

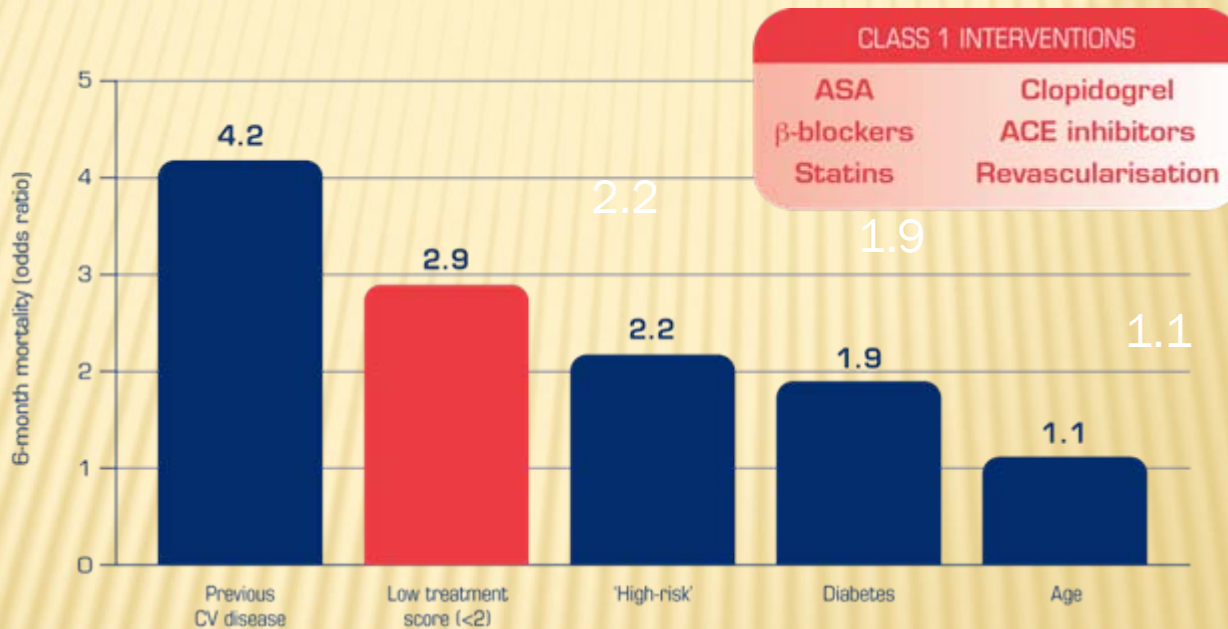
Markers of risk in ACS



1. Fox KAA et al. *EJH* 2002;**23**:626.
2. Granger CB et al. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2345-2353.
3. Eagle KA et al. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:353A.

DESCARTES: UNDERTREATMENT IS AN INDEPENDENT RISK FACTOR FOR DEATH IN ACS PATIENTS

1,877 NSTEMI-ACS patients assigned treatment score

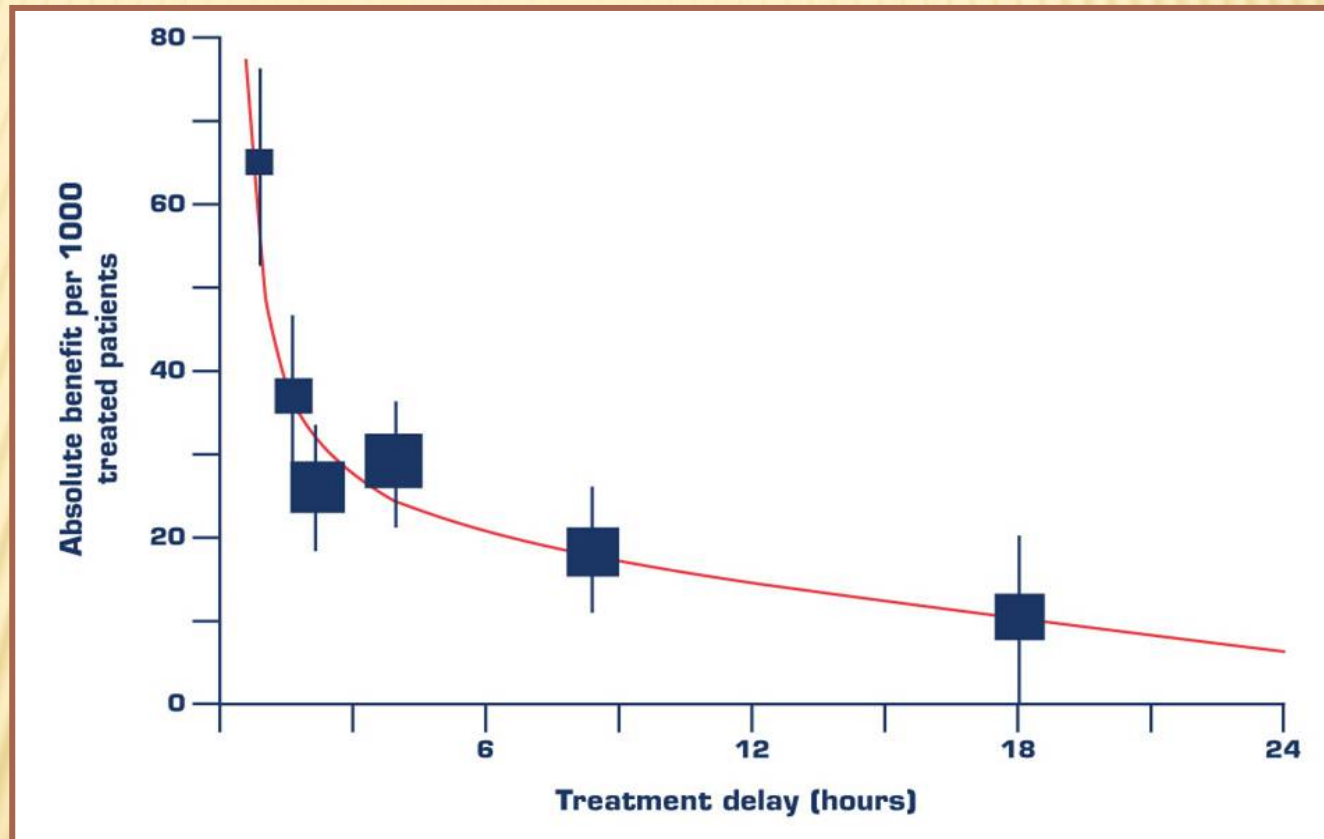


- Class 1 recommended therapies were underused in high-risk patients.
- Undertreatment was an independent predictor of death in patients with ACS.

ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΈΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

- ✘ Την 28^η ημέρα : 49% (άνδρες), 51% (γυναίκες)
 - ✘ 60% σε ασθενείς πριν φθάσουν σε Νοσοκομείο
 - ✘ 30% την 1^η ημέρα νοσηλείας σε Νοσοκομείο
 - ✘ 10% από τη 2^η ως την 28^η ημέρα νοσηλείας
- + **ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ του μυοκαρδίου**
- ✘ αποκατάσταση της ροής στη στεφανιαία αρτηρία που ισχαιμεί
 - ✘ περιορισμός της βλάβης του μυοκαρδίου
 - ✘ μείωση της θνητότητας κατά 25%
 - ✘ μείωση συχνότητας επιπλοκών (επανεμφραγμα, μετεμφραγματική ισχαιμία, αρρυθμίες)

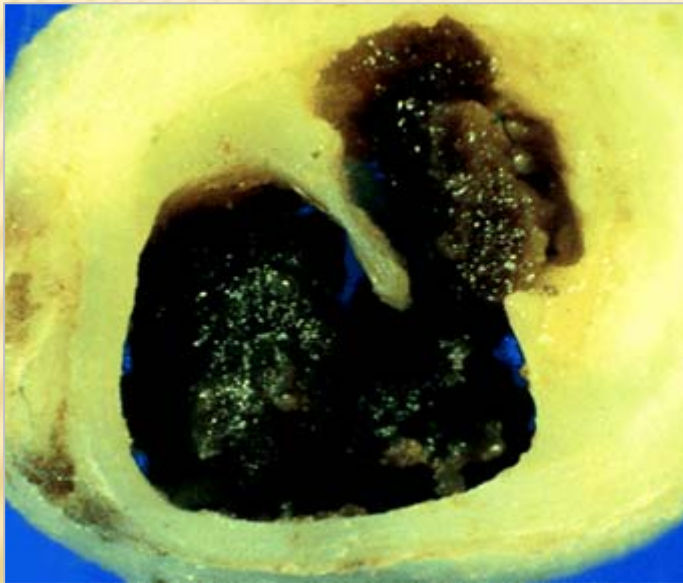
TREATING MI PATIENTS EARLIER REDUCES MORTALITY



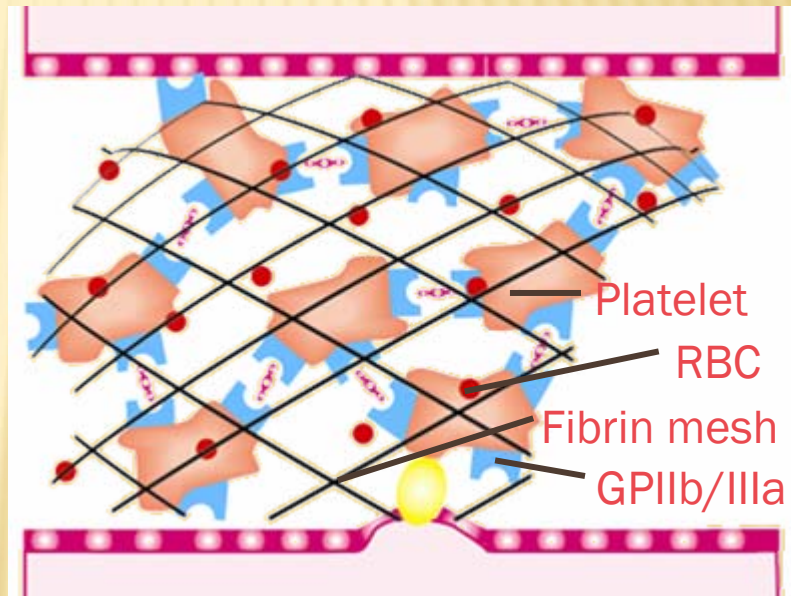
The beneficial effect of reperfusion therapy is substantially higher in patients presenting within 2 hours after symptom onset compared to those presenting later.

PATHOPHYSIOLOGY OF STEMI¹

Generally caused by a completely occlusive thrombus in a coronary artery



Results from stabilization of a platelet aggregate at site of plaque rupture by fibrin mesh



RBC=red blood cell

1. Adapted from Antman EM. In: Califf RM, ed. Atlas of Heart Diseases, VIII. Philadelphia, PA: Current Medicine, 1996.

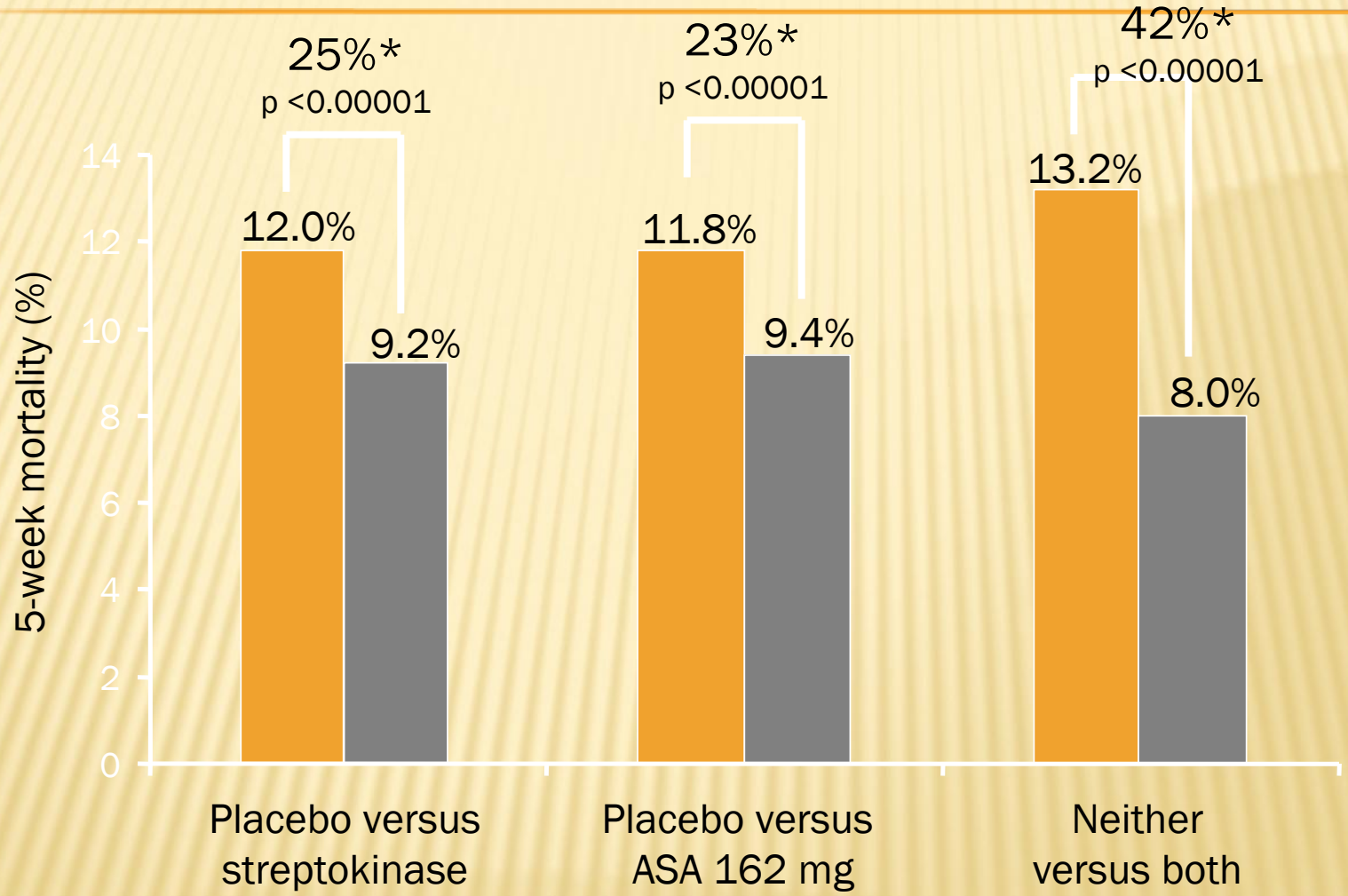
ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ

- ✘ Θρομβολυτικά με ειδικότητα στο ινώδες (tPA, TNK, rtPA)
 - + περισσότερο αποτελεσματικά από τα μη ειδικά – στρεπτοκινάση
 - + παρόμοια αποτελεσματικότητα συγκρινόμενα μεταξύ τους
 - + μειωμένη επίπτωση καρδιογενούς shock και αντιγονικότητα σε σχέση με τα αντίστοιχα στοιχεία για τη στρεπτοκινάση (SK)
- ✘ Επιπλοκές της Θρομβόλυσης
 - + Αιμορραγία (σε περίπου 10% των ασθενών που θρομβολύονται, κατά κανόνα ελάσσονες αιμορραγίες στα σημεία φλεβοκέντησης)
 - + Υπόταση κατά τη διάρκεια της έγχυσης
 - + Εγκεφαλική Αιμορραγία (rtPA \approx 0,6% έναντι SK \approx 0,3%)
 - + Συστηματική Εμβολή από λύση θρόμβου της αριστερής καρδιάς
 - + Αρρυθμίες επαναιμάτωσης

ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ : ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΪ

- ✘ Επιτυγχάνεται βατότητα του αγγείου μόνο σε 15-20%
- ✘ Κανονική ροή (TIMI III) μόνο σε 40-60% των σχετιζόμενων με το έμφραγμα στεφανιαίων αρτηριών
- ✘ Υψηλό (10-15%) ποσοστό επανέμφραξης του αγγείου
- ✘ Εγκεφαλική αιμορραγία (0,5 – 1,0 %)
- ✘ Η αποτελεσματικότητα των θρομβολυτικών ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά από την εμφάνιση συμπτωμάτων

THROMBOLYSIS AND ASA IN ACUTE STEMI: ISIS-2¹



*Odds reduction; ASA=acetylsalicyc acid

1. ISIS-2 Collaborative Group. Lancet 1988; 2: 349-360.

ANTITHROMBINS

Unfractionated heparin (UFH) is an indirect inhibitor of thrombin, which in combination with ASA is used as an adjunct with fibrinolytic therapy or primary PCI (PPCI) and is an important part of treatment of unstable angina and STEMI. Limitations of unfractionated heparin include its unpredictable anticoagulant effect in individual patients, the need to give it intravenously and the need to monitor **aPTT**. Moreover, heparin can induce thrombocytopenia. Since publication of the 2005 ERC guidelines on ACS, large randomised trials have been performed testing several alternative antithrombins for the treatment of patients with ACS.

In comparison with UFH, these alternatives have a more specific factor Xa activity (**low molecular weight heparins [LMWH], fondaparinux**) or are direct thrombin inhibitors (**bivalirudin**). With these newer antithrombins, in general, there is no need to monitor the coagulation system and there is a reduced risk of thrombocytopenia.

ANTITHROMBINS IN STEMI

With fibrinolytic treatment

Enoxaparin In patients ≥ 75 years and creatinine levels ≥ 2.5 mg/mL or ≥ 221 mmol/L (men) or ≥ 2 mg/mL or ≥ 177 mmol/L (women): i.v. bolus of 30 mg followed 15 min later by s.c. dose of 1 mg/kg every 12 h until hospital discharge for a maximum of 8 days.

The first two s.c. doses should not exceed 100 mg.

In patients ≥ 75 years: no i.v. bolus; start with first s.c. dose of 0.75 mg/kg with a maximum of 75 mg for the first two s.c. doses. In patients with creatinine clearance of ≥ 30 mL/min, regardless of age, the s.c. doses are repeated every 24 h.

Heparin i.v. bolus of 60 U/kg with a maximum of 4000 U followed by an i.v. infusion of 12 U/kg with a maximum of 1000 U/h for 24–48 h. Target aPTT: 50–70 s to be monitored at 3, 6, 12, and 24 h

Fondaparinux 2.5 mg i.v. bolus followed by an s.c. dose of 2.5 mg once daily up to 8 days or hospital discharge if creatinine ≥ 3 mg/mL or ≥ 265 mmol.

Bivalirudin. There are insufficient data to recommend bivalirudin instead of UFH in STEMI patients to be treated with fibrinolysis. Since bleeding risk may be increased by switching the anticoagulants, the initial agent should be maintained, with the exception of fondaparinux, where additional UFH is necessary if an invasive procedure is planned

ANTITHROMBINS IN STEMI

With primary PCI

Heparin i.v. bolus at a usual starting dose of 100 U/kg weight (60 U/kg if GPIIb/IIIa antagonists are used). If the procedure is being performed under activated clotting time (ACT) guidance, heparin is given at a dose able to maintain an ACT of 250–350 s (200–250 s if GPIIb/IIIa antagonists are used). Infusion should be stopped at the end of the procedure.

Enoxaparin. Several registries and smaller studies documented favourable or neutral outcome when enoxaparin was compared with UFH for contemporary PPCI (i.e. broad use of thienopyridines and/or Gp IIB/IIIA receptor blockers). Therefore, enoxaparin is a safe and effective alternative to UFH. There are insufficient data to recommend any LMWH other than enoxaparin for PPCI in STEMI. Switching from UFH to enoxaparin or vice versa may lead to an increased bleeding risk and therefore should be avoided.

Dose adjustment of enoxaparin is necessary for patients with renal impairment.

Bivalirudin i.v. bolus of 0.75 mg/kg followed by an infusion of 1.75 mg/kg/h not titrated to ACT and usually terminated at the end of the procedure

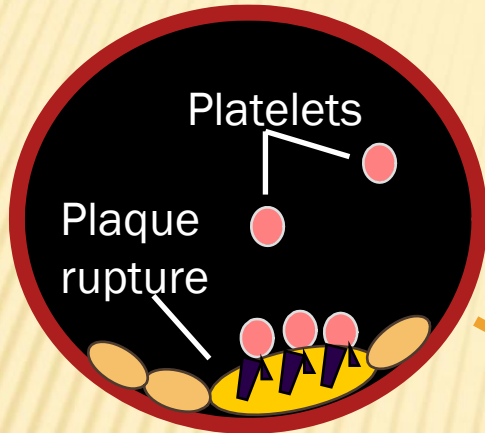
ANTITHROMBINS IN NON-STEMI-ACS

In comparison with UFH, enoxaparin reduces the combined endpoint of mortality, myocardial infarction and the need for urgent revascularisation, if given within the first 24–36 h of onset of symptoms of non-STEMI-ACS. Although enoxaparin causes more minor bleeding than UFH, the incidence of serious bleeding is not increased.

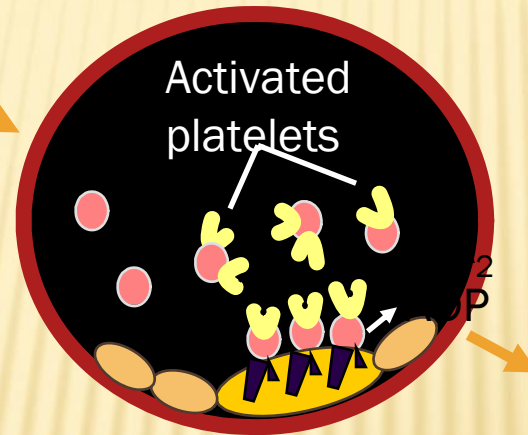
Bleeding worsens the prognosis of patients with ACS. Fondaparinux and bivalirudin cause less bleeding than UFH. In most of the trials on patients presenting with non-STEMI-ACS, the UFH alternatives were given only after hospital admission; it may be invalid to extrapolate the results of these studies to the prehospital or ED setting. For patients with a planned initial conservative approach, fondaparinux and enoxaparin are reasonable alternatives to UFH. There are insufficient data to recommend any LMWH other than enoxaparin.

MAJOR ROLE OF PLATELETS IN ATHEROTHROMBOSIS¹

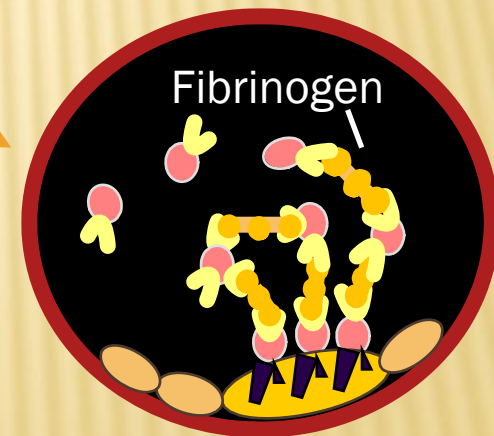
1 Adhesion



2 Activation



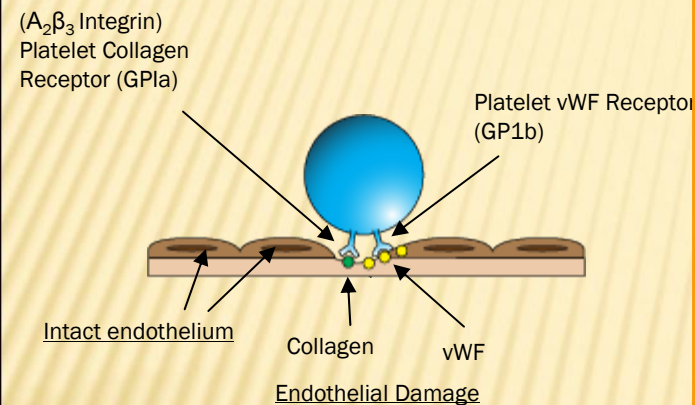
3 Aggregation



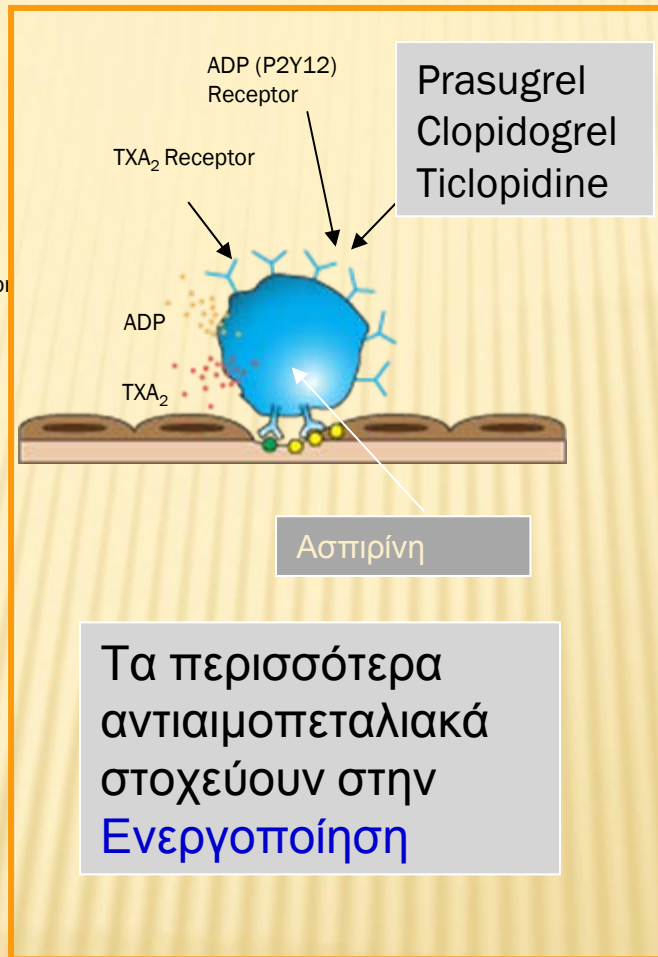
ADP=adenosine diphosphate; TxA₂=thromboxane A₂

1. Cannon CP et al. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 1232-1263.

ΣΤΟΧΕΥΟΝΤΑΣ ΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

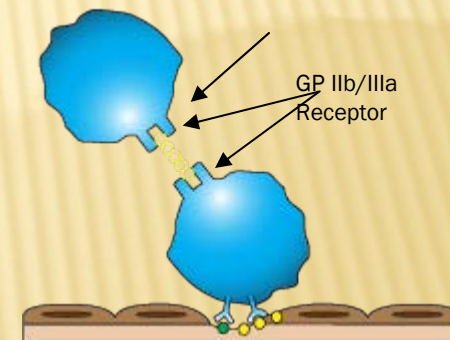


Δεν υπάρχουν
αντιαιμοπεταλιακά
που στοχεύουν στην
Προσκόλληση



Τα περισσότερα
αντιαιμοπεταλιακά
στοχεύουν στην
Ενεργοποίηση

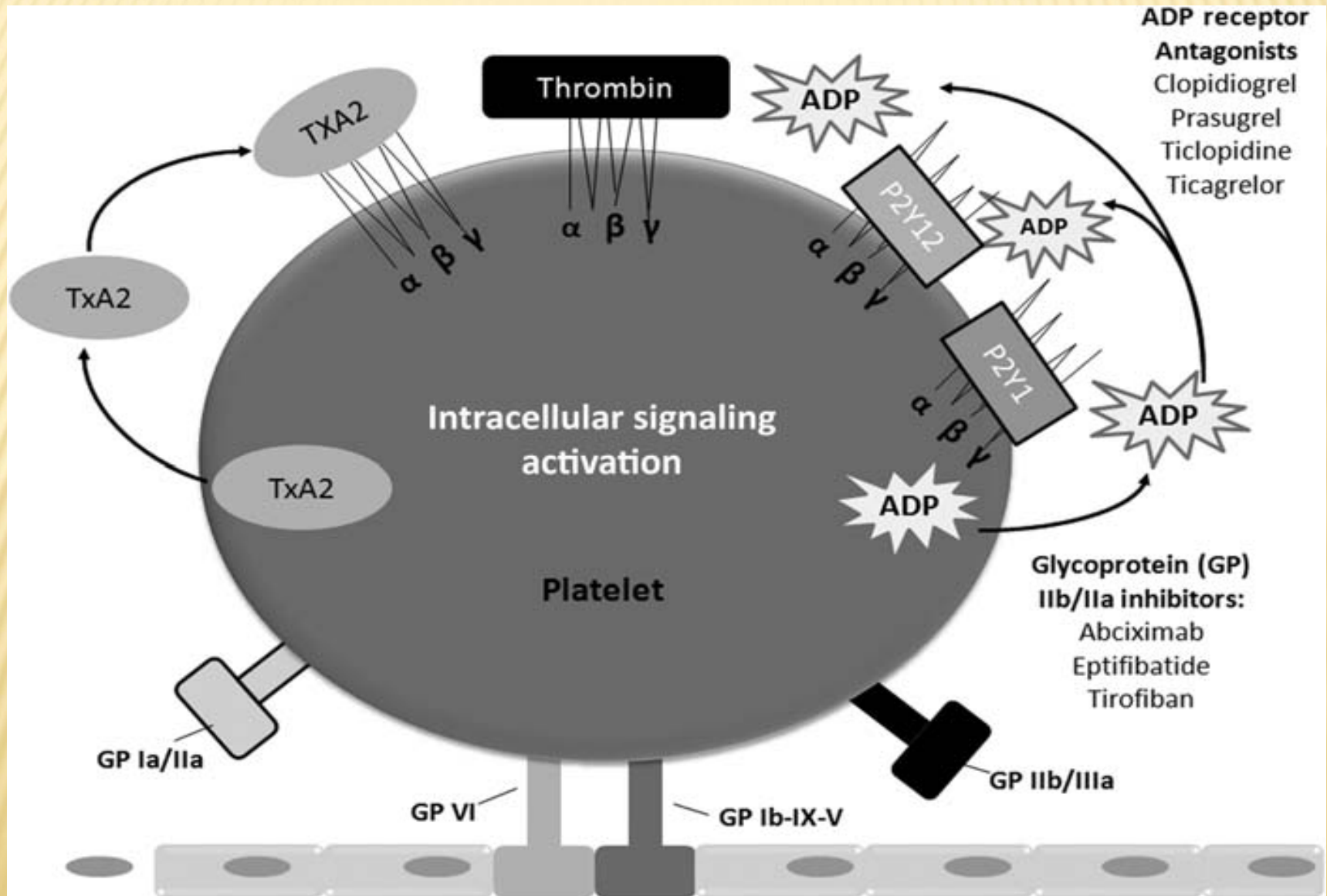
Abciximab,
Eptifibatide,
Tirofiban



Οι αναστ. GP IIb/IIIa
δρουν στο “κοινό
τελικό βήμα”
Συσσώρευση

GP = glycoprotein; vWF = von Willebrand factor; ADP = adenosine diphosphate; TX = thromboxane

Στοχεύοντας τα αιμοπετάλια

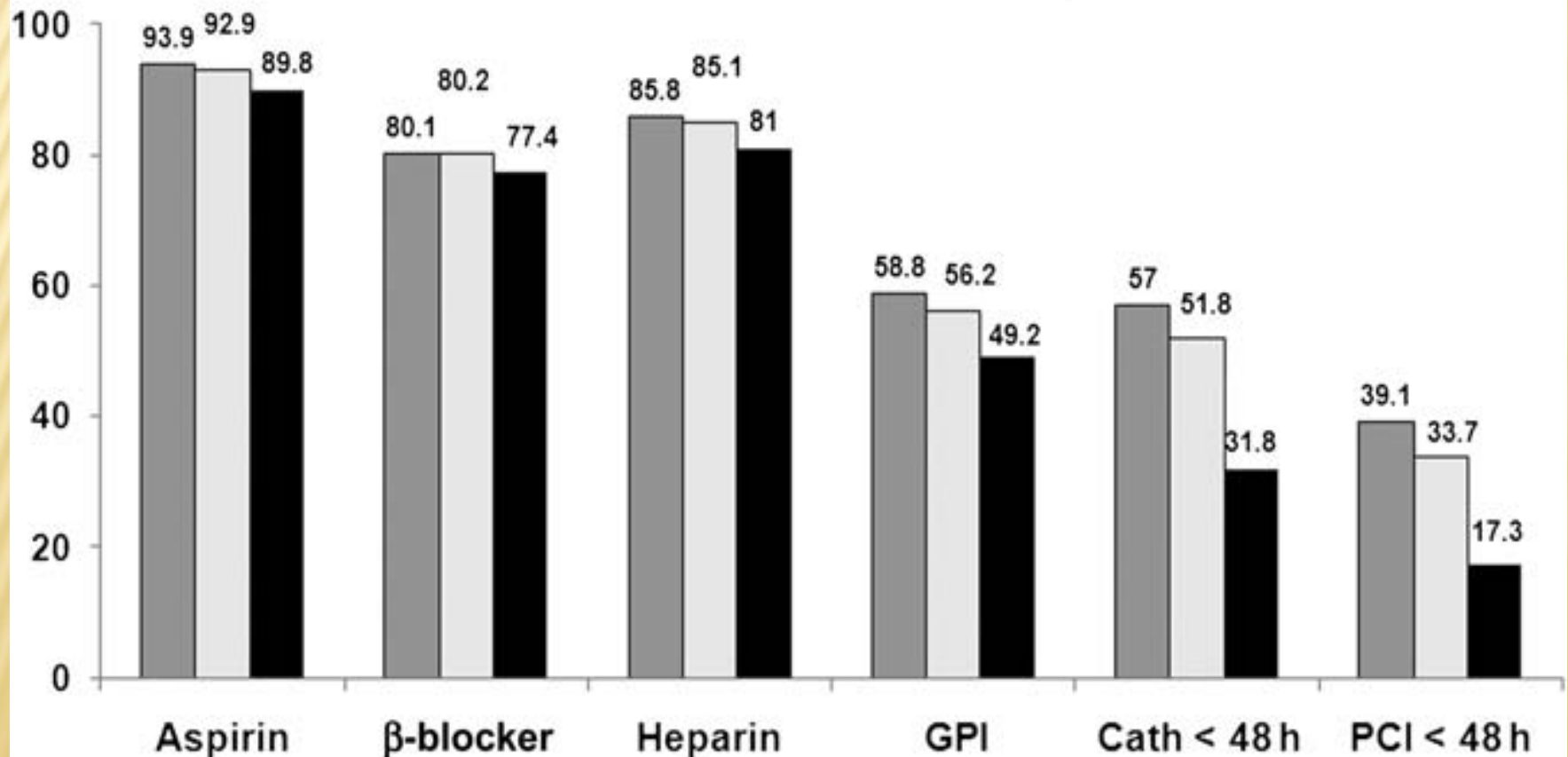


GLYCOPROTEIN (GP) IIB/IIIA INHIBITORS

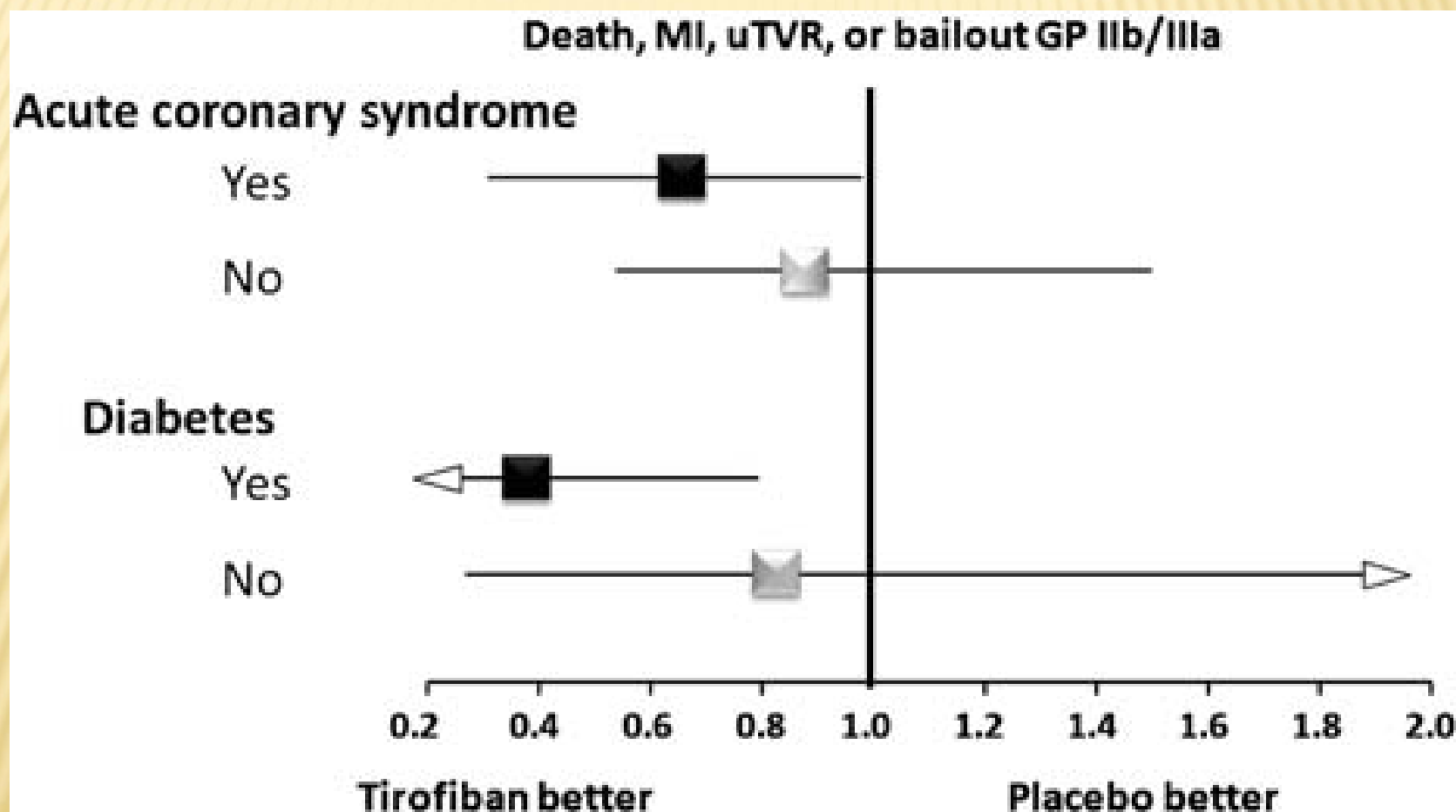
GpIIB/IIIA receptor inhibition is the common final link of platelet aggregation. Eptifibatid and tirofiban lead to reversible inhibition, while abciximab leads to irreversible inhibition of the Gp IIB/IIIA receptor. Older studies from the pre-stent era mostly support the use of this class of drugs. Newer studies mostly document neutral or worsened outcomes. Finally in most supporting, as well as neutral or opposing studies, bleeding occurred in more patients treated with Gp IIB/IIIA receptor blockers. There are insufficient data to support routine pre-treatment with Gp IIB/IIIA inhibitors in patients with STEMI or non-STEMI-ACS. For high risk patients with non-STEMI-ACS, in-hospital upstream treatment with eptifibatid or tirofiban maybe acceptable whereas abciximab may be given only in the context of PCI. Newer alternatives for antiplatelet treatment should be considered because of the **increased bleeding risk** with Gp IIB/IIIA inhibitors when used with **heparins**.

Acute (<24 h) medications and procedures by risk score designation

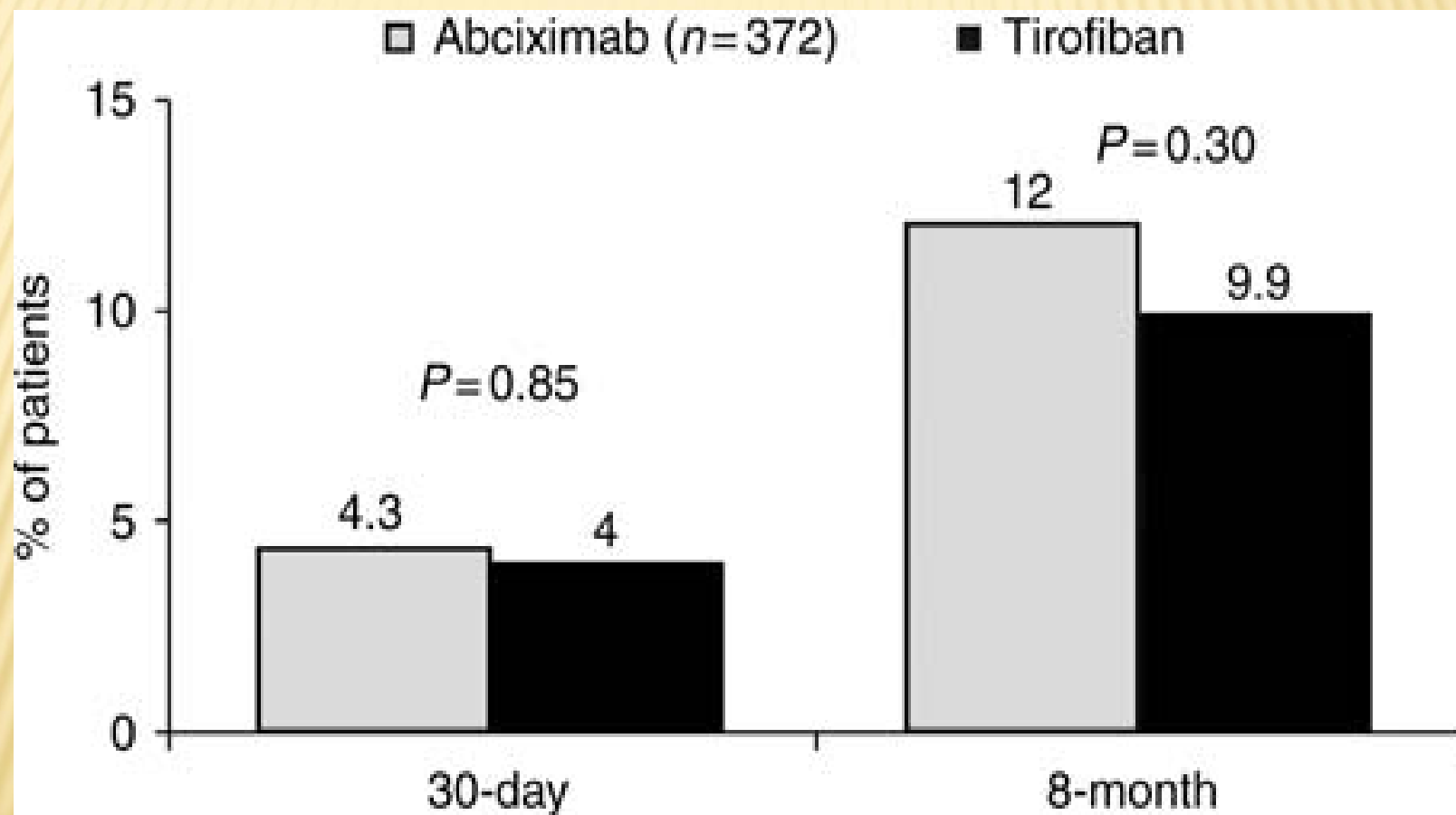
■ Low risk □ Moderate risk ■ High risk



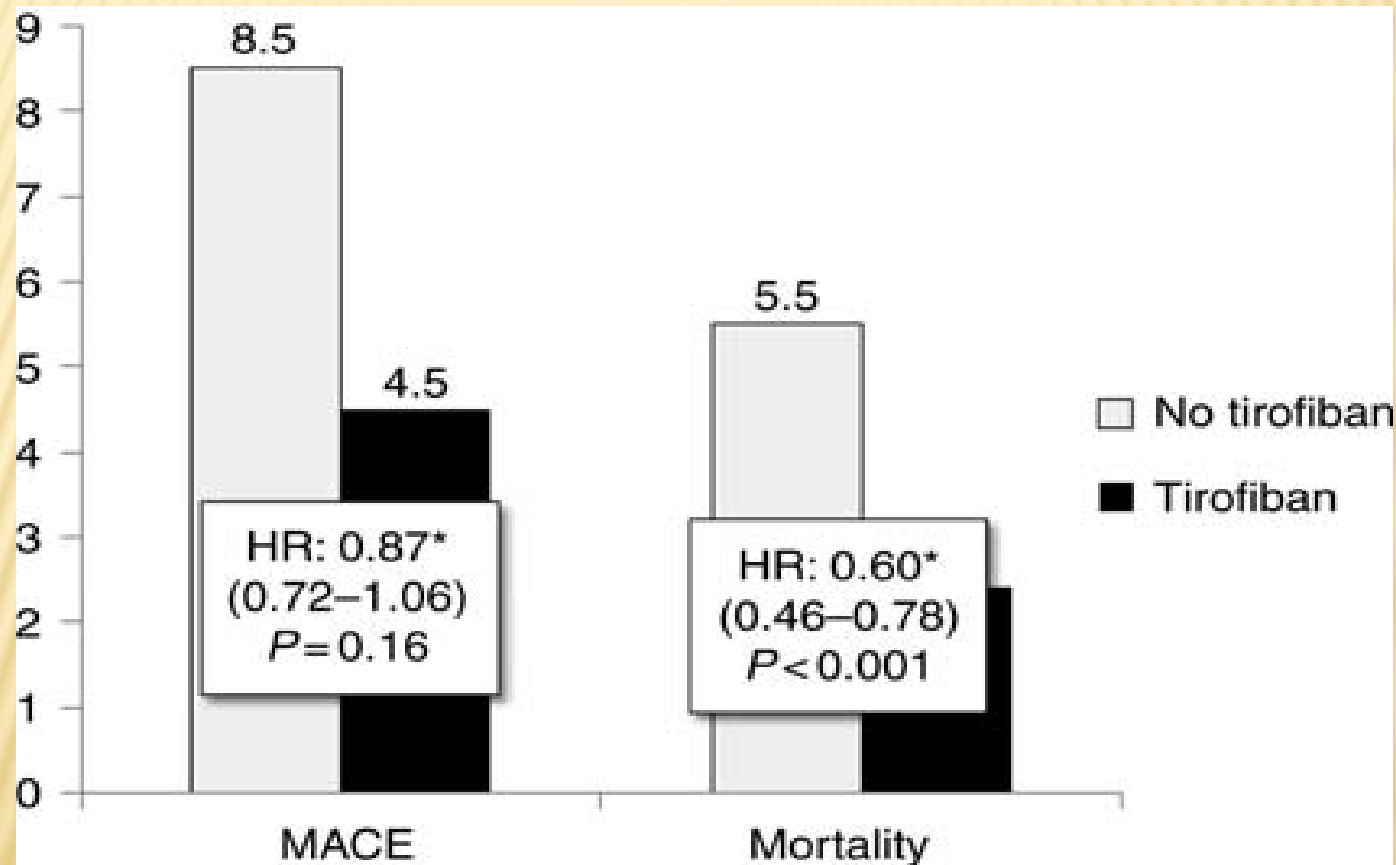
GLYCOPROTEIN (GP) IIB/IIIA INHIBITORS



GLYCOPROTEIN (GP) IIB/IIIa INHIBITORS



GLYCOPROTEIN (GP) IIB/IIIA INHIBITORS



ACETYLSALICYLIC ACID (ASA)

Large randomised controlled trials indicate decreased mortality when **ASA (75–325 mg)** is given to hospitalised patients with ACS. A few studies have suggested reduced mortality if ASA is given earlier. Therefore, give ASA as soon as possible to all patients with suspected ACS unless the patient has a known true allergy to ASA. ASA may be given by the first healthcare provider, bystander or by dispatcher assistance according to local protocols. The initial dose of chewable ASA is **160–325 mg**. Other forms of ASA (soluble, IV) may be as effective as chewed tablets.

ADENOSINE DIPHOSPHATE (ADP)-RECEPTOR INHIBITORS

Thienopyridines (**clopidogrel, prasugrel**) and the cyclo-pentyltriazolo-pyrimidine, **ticagrelor**, inhibit the ADP-receptor irreversibly, which further reduces platelet aggregation in addition to that produced by ASA. In contrast to clopidogrel, metabolism of prasugrel and of ticagrelor is independent of a genetically determined variability of drug metabolism and activation. Therefore prasugrel and ticagrelor lead to a more reliable and stronger inhibition of platelet aggregation.

ADENOSINE DIPHOSPHATE (ADP)-RECEPTOR INHIBITORS

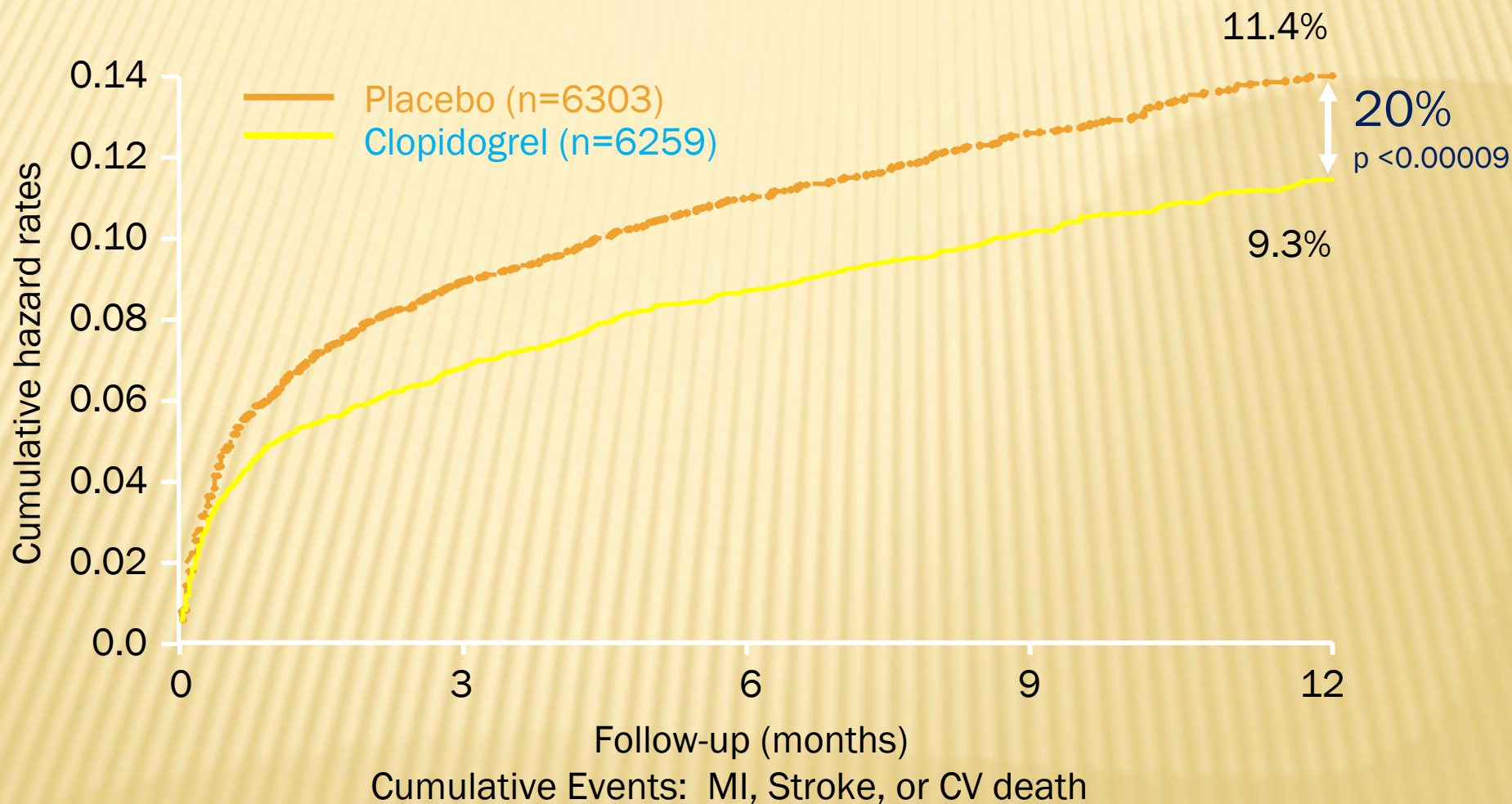
A large randomised study comparing a loading dose of **300mg clopidogrel followed by 75mg daily with prasugrel (loading dose 60 mg, followed by 10mg daily)** in patients with ACS resulted in fewer major adverse cardiac events (MACE) with prasugrel; however, the bleeding rate was higher. **Bleeding risk was increased markedly in patients weighing less than 60 kg and those older than 75 years.** A significantly increased intracranial bleeding rate was observed in patients with a history of transient ischaemic attack (TIA) and/or stroke. In another study, ticagrelor proved to be superior to clopidogrel with respect to MACE. At the time of writing, ticagrelor has not yet been approved as an alternative to clopidogrel.

ADP-RECEPTOR INHIBITORS IN NON-STEMI ACS

Clopidogrel. If given in addition to heparin and ASA in high-risk non-STEMI-ACS patients, clopidogrel improves outcome. Even if there is no large scale study investigating pre-treatment with clopidogrel, compared with peri-interventional application – either with a 300 or 600mg loading dose – do not postpone treatment until angiography/PCI is undertaken because the highest event rates are observed in the early phase of the syndrome. In unselected patients undergoing PCI, pre-treatment with a higher loading dose of clopidogrel resulted in better outcome.

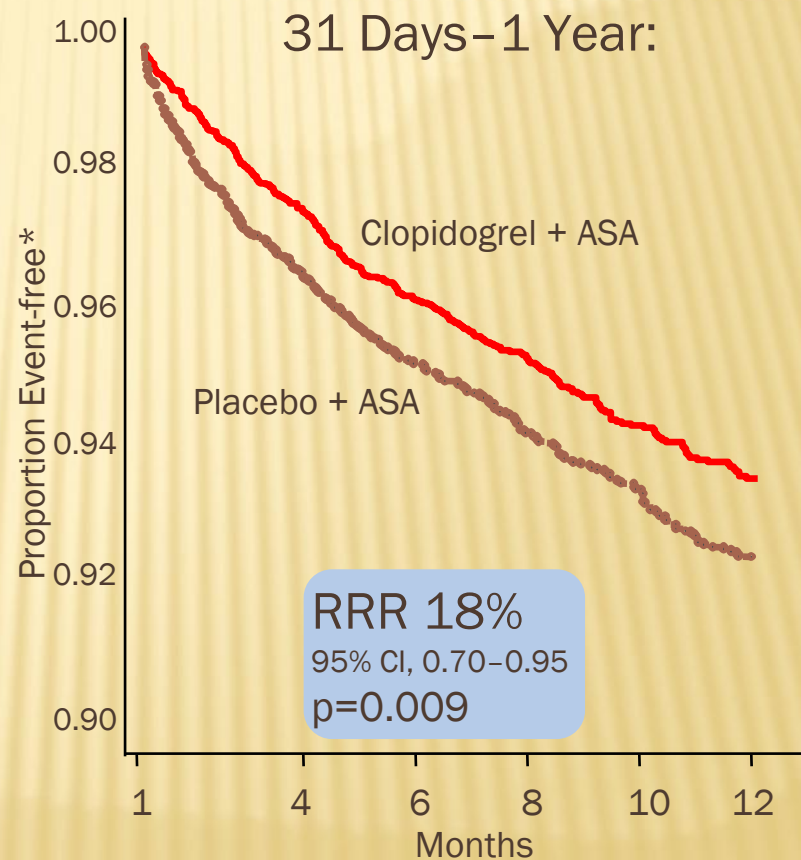
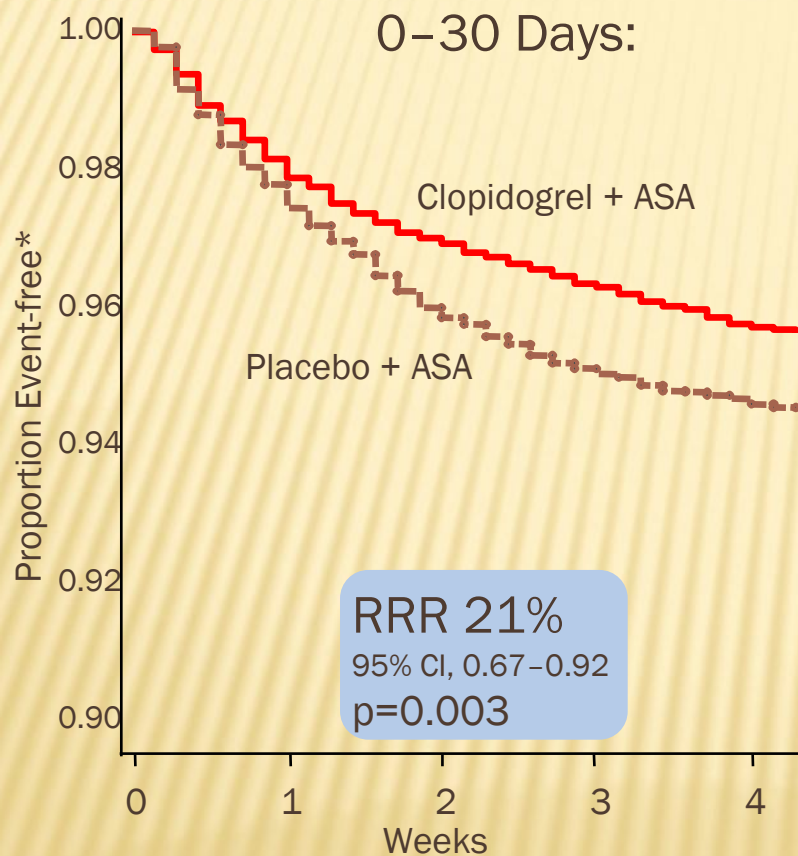
Therefore, clopidogrel should be given as early as possible in addition to ASA and an antithrombin to all patients presenting with non-STEMI ACS. If a conservative approach is selected, give a loading dose of 300 mg; with a planned PCI strategy, an initial dose of 600mg may be preferred.

Early and Long-Term Benefits of Clopidogrel



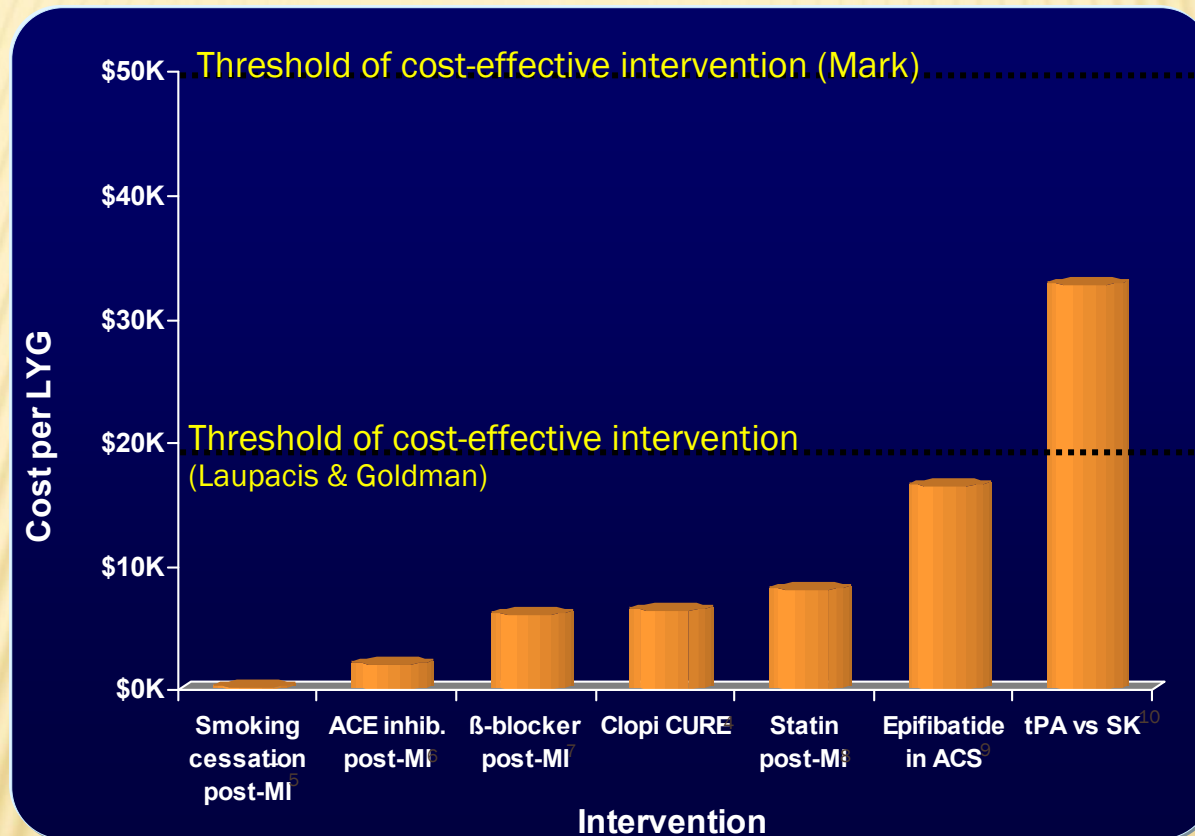
THE BENEFIT OF CLOPIDOGREL PLUS ASA WAS SEEN IN BOTH THE SHORT AND THE LONG TERM

The CURE study






*Cardiovascular death, non-fatal MI, or stroke
RRR = relative risk reduction

CLOPIDOGREL PLUS ASA IS COST-EFFECTIVE FOR THE TREATMENT OF NSTEMI/UA FOR AT LEAST 1 YEAR



LYG=life-year gained; ACE=angiotensin-converting enzyme; Clopi=clopidogrel; tPA=tissue plasminogen activator; SK=streptokinase; CEA=Cost-effectiveness analysis.

CLOPIDOGREL IN ACS: PIVOTAL STUDIES AND KEY OUTCOMES

Study	Patient type	Number of patients	Key outcomes†
	UA/NSTEMI	12,562	20% relative risk reduction in CV death, MI or stroke compared with placebo + ASA ¹
	STEMI	45,852	9% relative risk reduction in mortality and morbidity; 7% risk reduction in death from any cause compared with placebo + ASA ²
	STEMI	3,491	36% relative risk reduction of an occluded infarct related artery compared with placebo + ASA ³

†Key outcomes compared with placebo plus ASA.

1. Yusuf S et al. *N Engl J Med* 2001;**345**(7):494–502.
2. Chen Z et al. *Lancet* 2005;**366**(9497):1607-1621.
3. Sabatine MS et al. *N Engl J Med* 2005;**352**:1179–1189.

ADP-RECEPTOR INHIBITORS IN STEMI

Clopidogrel. Although there is no large study on the use of clopidogrel for pre-treatment of patients presenting with STEMI and planned PCI, it is likely that this strategy is beneficial. Since platelet inhibition is more profound with a higher dose, a 600mg loading dose given as soon as possible is recommended for patients presenting with STEMI and planned PCI.

Two large randomised trials studied clopidogrel compared with placebo in patients with STEMI treated conservatively or with fibrinolysis. One study included patients up to 75 years of age, treated with fibrinolysis, ASA, an antithrombin and a loading dose of 300mg clopidogrel. Treatment with clopidogrel resulted in fewer occluded culprit coronary arteries at angiography and fewer re-infarctions, without an increased bleeding risk. The other study investigated STEMI patients without age limits to be treated conservatively or with fibrinolysis.

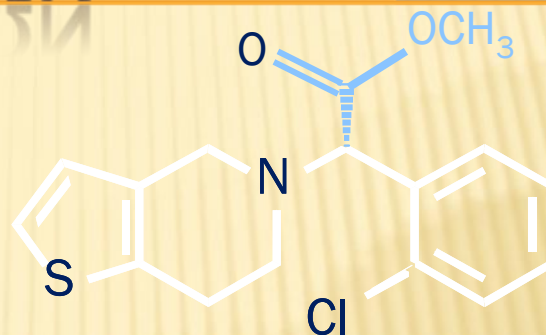
In this trial, clopidogrel (no loading, 75mg daily) compared with placebo resulted in fewer deaths and a reduction of the combined endpoint of death and stroke.

Therefore patients with STEMI treated with fibrinolysis should be treated with clopidogrel (300mg loading dose up to an age of 75 years and 75mg without loading dose if >75 years of age) in addition to ASA and an antithrombin.

ΔΟΜΗ ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΩΝ

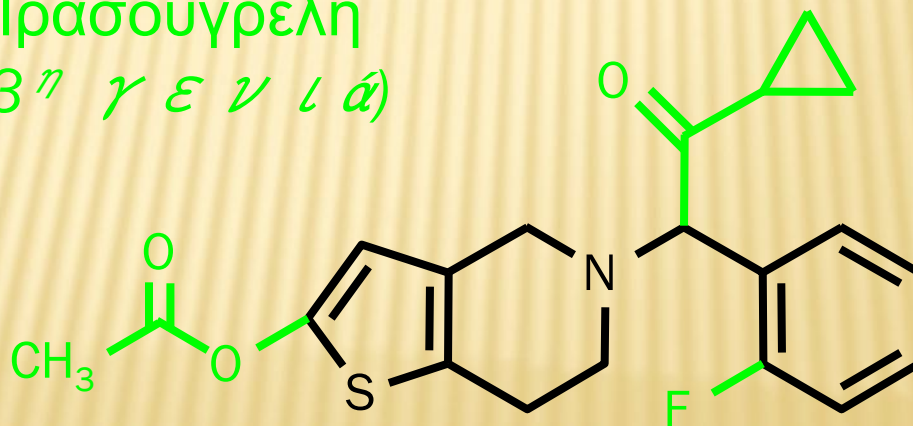


Τικλοπιδίνη
(1^η γενιά)



Κλοπιδογρέλη
(2^η γενιά)

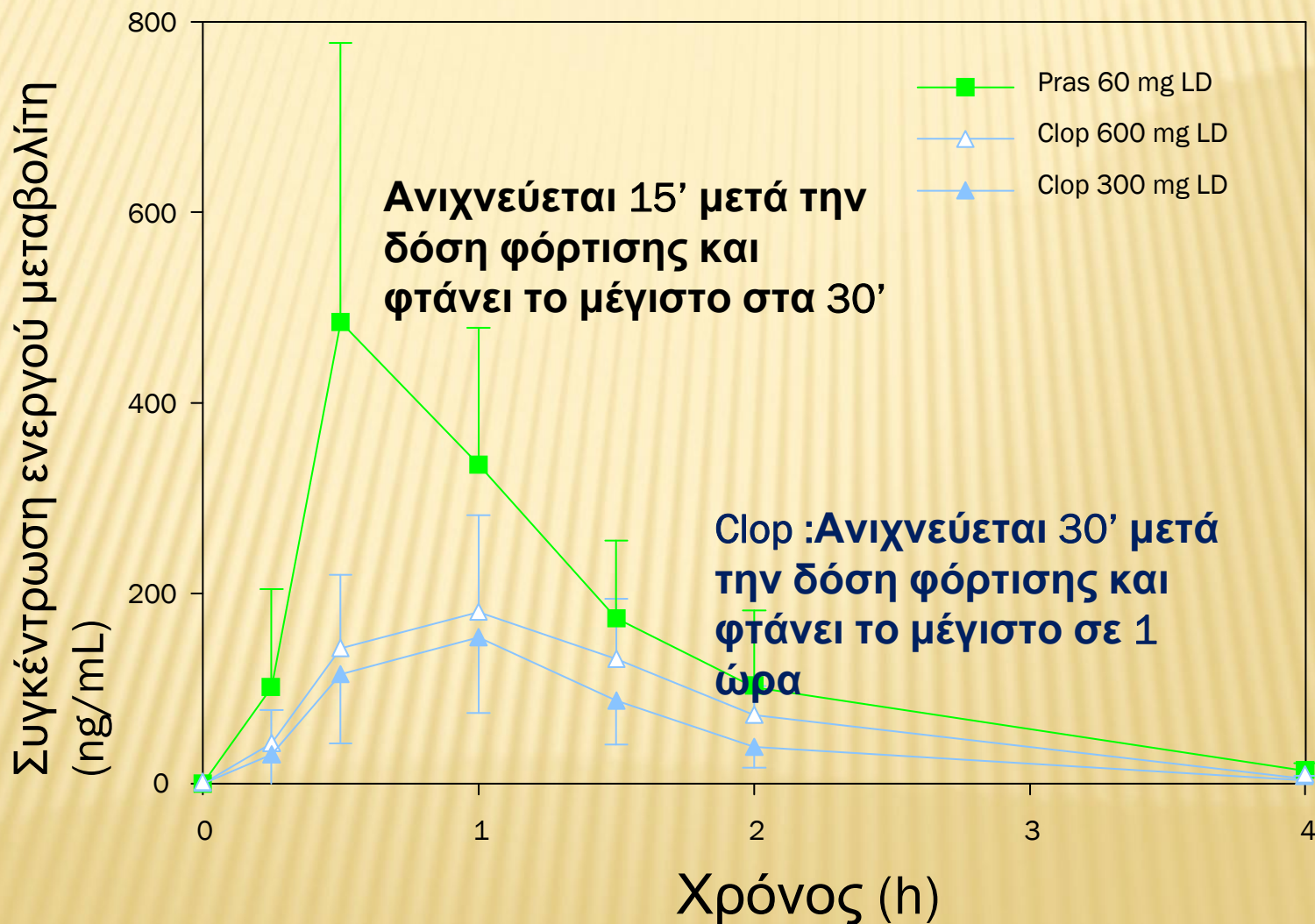
Πρασουγρέλη
(3^η γενιά)



Πρασουγρέλη

- ◆ Πρασουγρέλη: αντιαιμοπεταλιακό 3^{ης} γενιάς
 - ταχεία έναρξη δράσης
 - μεγαλύτερη αναστολή ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων
 - πιο σταθερή και προβλέψιμη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων

PRASUGREL VS. CLOPIDOGREL: ΥΨΗΛΟΤΕΡΗ & ΤΑΧΥΤΕΡΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΕΝΕΡΓΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΗ



ADP-RECEPTOR INHIBITORS IN NON-STEMI ACS

Prasugrel. Prasugrel (60mg loading dose) may be given instead of clopidogrel to patients with high-risk non-STEMI ACS and planned PCI at angiography, provided coronary stenoses are suitable for PCI. Contraindications (history of TIA/stroke) and the benefit – risk relation in patients with high bleeding risk (weight < 60 kg, age > 75 years) should be considered.

ADP-RECEPTOR INHIBITORS IN STEMI

Prasugrel. Prasugrel with a loading dose of 60mg may be given in addition to ASA and an antithrombin to patients presenting with STEMI with planned PCI. Contraindications (history of TIA/stroke), and relation of bleeding risk vs benefit in patients with a body weight <60 kg or aged >75 years should be taken into account.

There is no data on prehospital treatment with prasugrel and no data on prasugrel if used in the context of fibrinolysis.

BALANCING SAFETY AND EFFICACY: RECENT CLINICAL EVIDENCE OPTIMIZING OUTCOMES IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE TO HIGH-RISK NON-ST-SEGMENT ELEVATED ACUTE CORONARY SYNDROME

Significant developments have taken place over the past 15 years with respect to greater understanding of ischaemic risk in non-ST-segment elevation (NSTEMI) acute coronary syndrome (ACS) and respective management strategies. This includes recognition of the clinical benefit of an early invasive strategy and of the value of addressing various antiplatelet targets in the approach to pharmacotherapy. The guidelines focused on management of NSTEMI-ACS advocate the role of dual antiplatelet therapy with a recommendation for triple antiplatelet therapy, including a glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitor (GPI), in patients who are determined to be at an elevated risk for ischaemic events. This may include those who are elderly, have a history of diabetes and/or renal impairment, and have elevated cardiac biomarkers (e.g. troponin) or ST-segment deviation at diagnosis. While triple antiplatelet therapy has demonstrated significant improvement in clinical outcomes in patients with NSTEMI-ACS, there is concern over the potential for an increase in haemorrhagic complications. Newer pharmacotherapies such as prasugrel and ticagrelor have demonstrated significantly greater efficacy as compared with clopidogrel in patients with NSTEMI-ACS deemed as high risk, although the incidence of certain bleeding complications was significantly increased with both of these agents. Additionally, efficacy has not yet been proved when compared with higher doses of clopidogrel, which has been shown to offer significant clinical benefits in patients who underwent percutaneous

coronary intervention. ***Thus, a regimen of triple antiplatelet therapy including a GPI should remain a strong consideration for standard therapy in patients at high risk for ischaemic events, even in the prasugrel and ticagrelor era.***

Prasugrel: κλινική αξιολόγηση

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

NEJM 357: 2001-2015, 2007

TRITON-TIMI 38

Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes

Stephen D. Wiviott, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., Gilles Montalescot, M.D., Ph.D., Witold Ruzyllo, M.D., Shmuel Gottlieb, M.D., Franz-Joseph Neumann, M.D., Diego Ardissino, M.D., Stefano De Servi, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Jeffrey Riesmeyer, M.D., Govinda Weerakkody, Ph.D., C. Michael Gibson, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the TRITON-TIMI 38 Investigators*

TRITON-TIMI 38: Σχεδιασμός μελέτης

Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα (STEMI ή UA/NSTEMI)
και προγραμματισμένη αγγειοπλαστική

n=13.608

Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη

n=6.795

Κλοπιδογρέλη + ασπιρίνη
300mg δόση φόρτισης/
75mg δόση συντήρησης

n=6.813

Efient® + ασπιρίνη
60mg δόση φόρτισης/
10mg δόση συντήρησης

Περίοδος παρακολούθησης: 6-15 μήνες

TRITON-TIMI 38: Τελικά σημεία

Αποτελεσματικότητα

1°. κ/α θάνατος + μη-θανατηφόρο ΑΕΕ + μη-θανατηφόρο ΕΜ

2°. κ/α θάνατος + μη-θανατηφόρο ΑΕΕ + μη-θανατηφόρο ΕΜ + UTVR + Θρόμβωση του Stent

Ασφάλεια

Σοβαρή αιμορραγία κατά TIMI ($\geq 5\text{g/dL}$)

UTVR = επείγουσα επαναγγείωση του αγγείου-στόχος

TRITON-TIMI 38: ΠΟΛΥΕΘΝΙΚΗ - ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ

n = 13,608, 30 χώρες, 707 κέντρα

Argentina (195)

Australia (217)

Austria (182)

Belgium (287)

Brazil (225)

Canada (251)

Chile (114)

Czech Rep (340)

Denmark (33)

Estonia 134)

Finland (116)

France (146)

Germany (999)

Hungary (695)

Iceland (10)

Israel (1.219)

Italy 782)

Latvia (21)

Lithuania (54)

Netherlands (390)

New Zealand (49)

Poland (1.938)

Portugal (67)

Slovakia (140)

South Africa (404)

Spain (178)

Sweden (154)

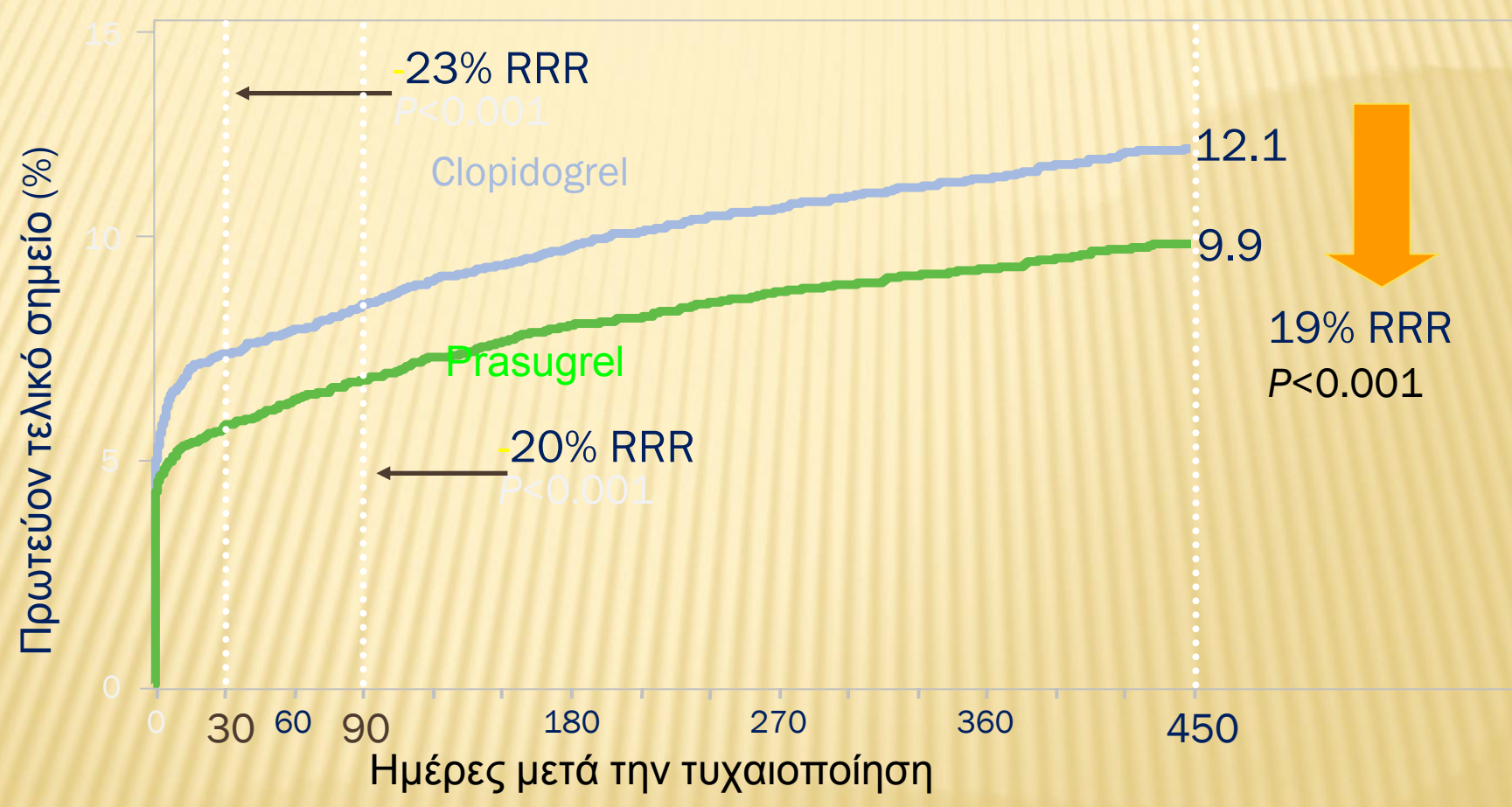
Switzerland (136)

United Kingdom (73)

United States (4.059)

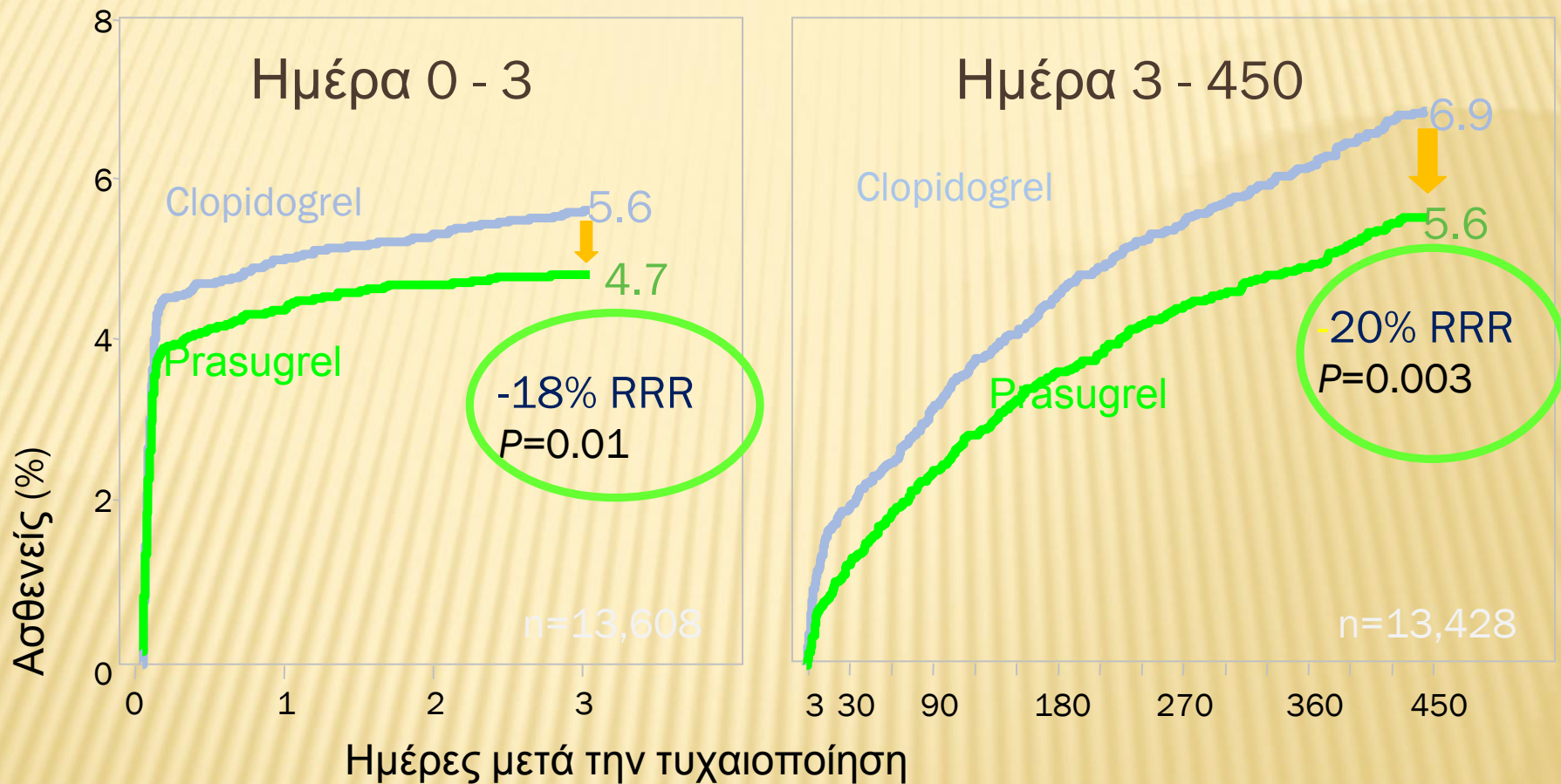
TRITON-TIMI 38: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κ/Α ΘΑΝΑΤΟΣ + ΜΗ-ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΑΕΕ + ΜΗ-ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΕΜ



RRR = μείωση σχετικού κινδύνου

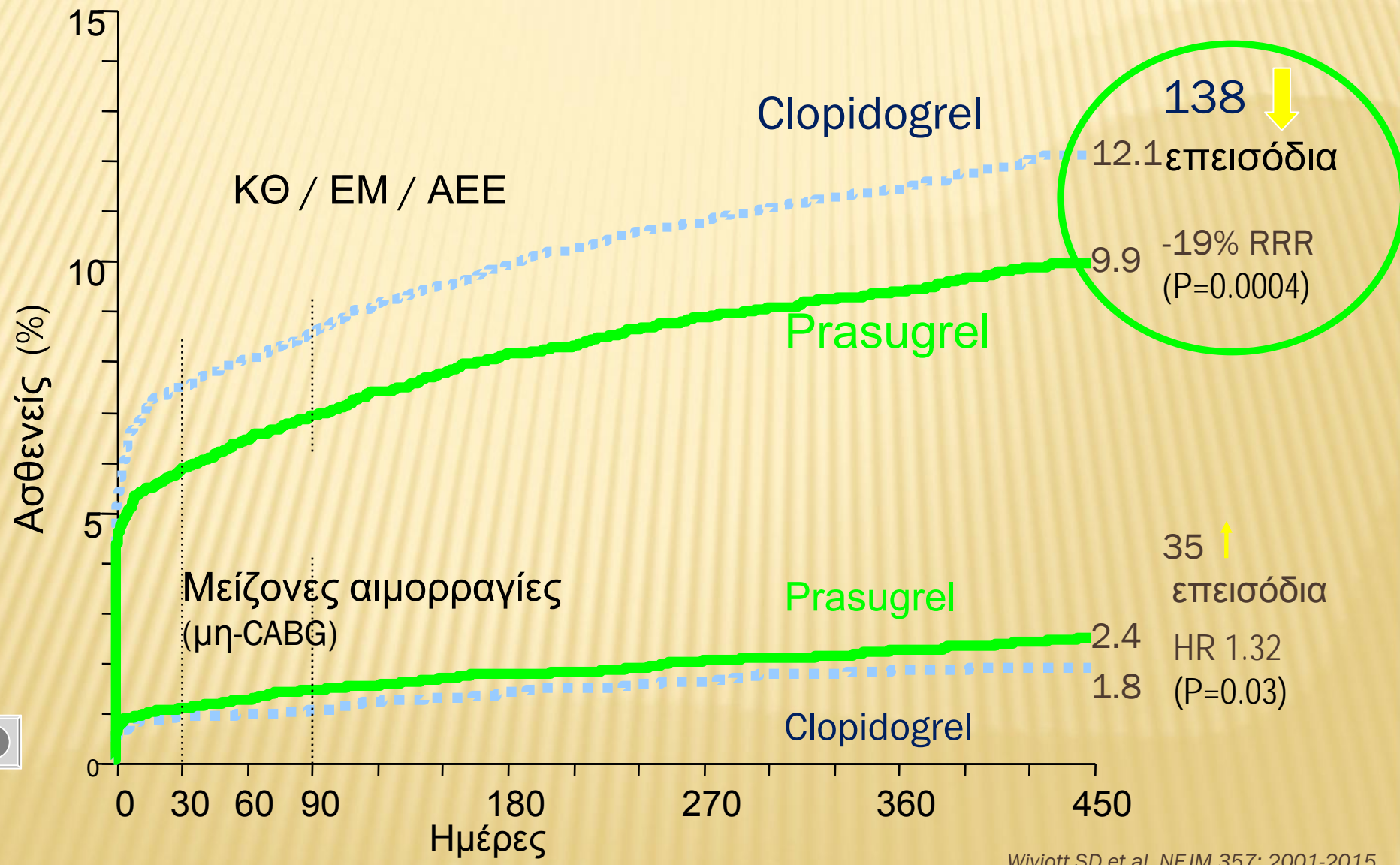
TRITON-TIMI 38: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΜΕΣΑ & ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΟΦΕΛΗ



RRR = μείωση σχετικού κινδύνου

TRITON-TIMI 38:

Σχέση Αποτελεσματικότητας & Ασφάλειας



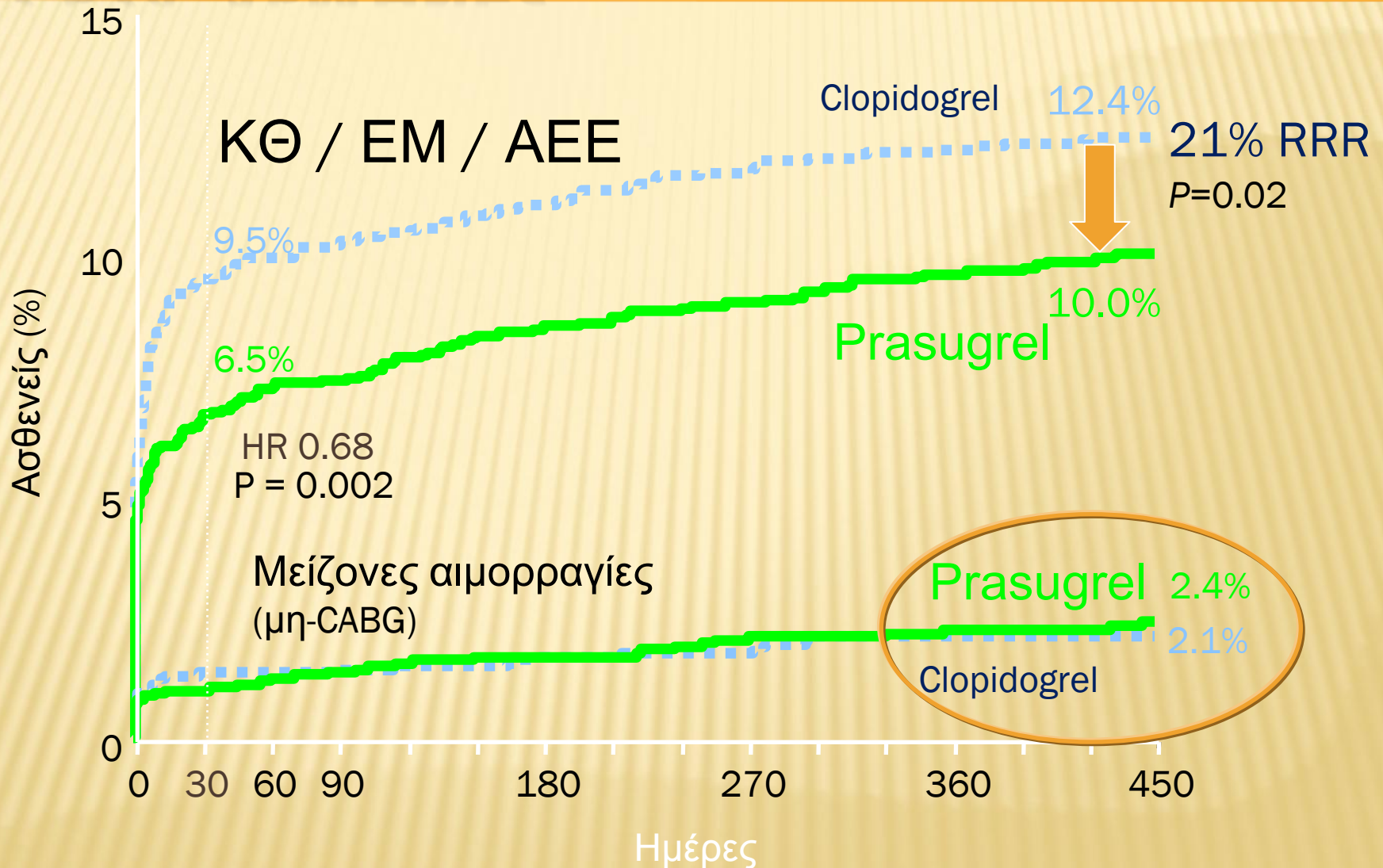
TRITON-TIMI 38: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΤΕΛΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

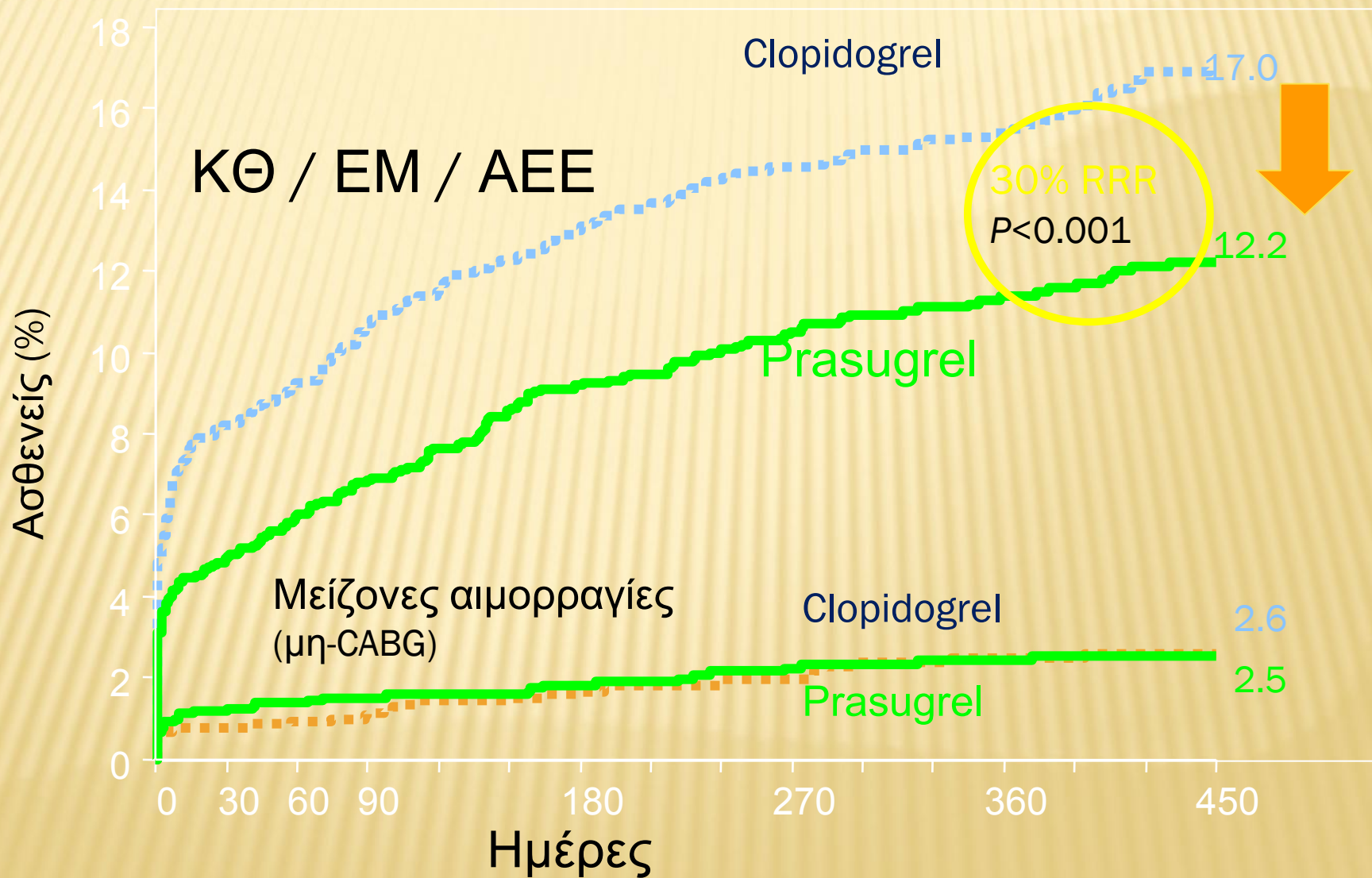


TRITON-TIMI 38: ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ STEMI

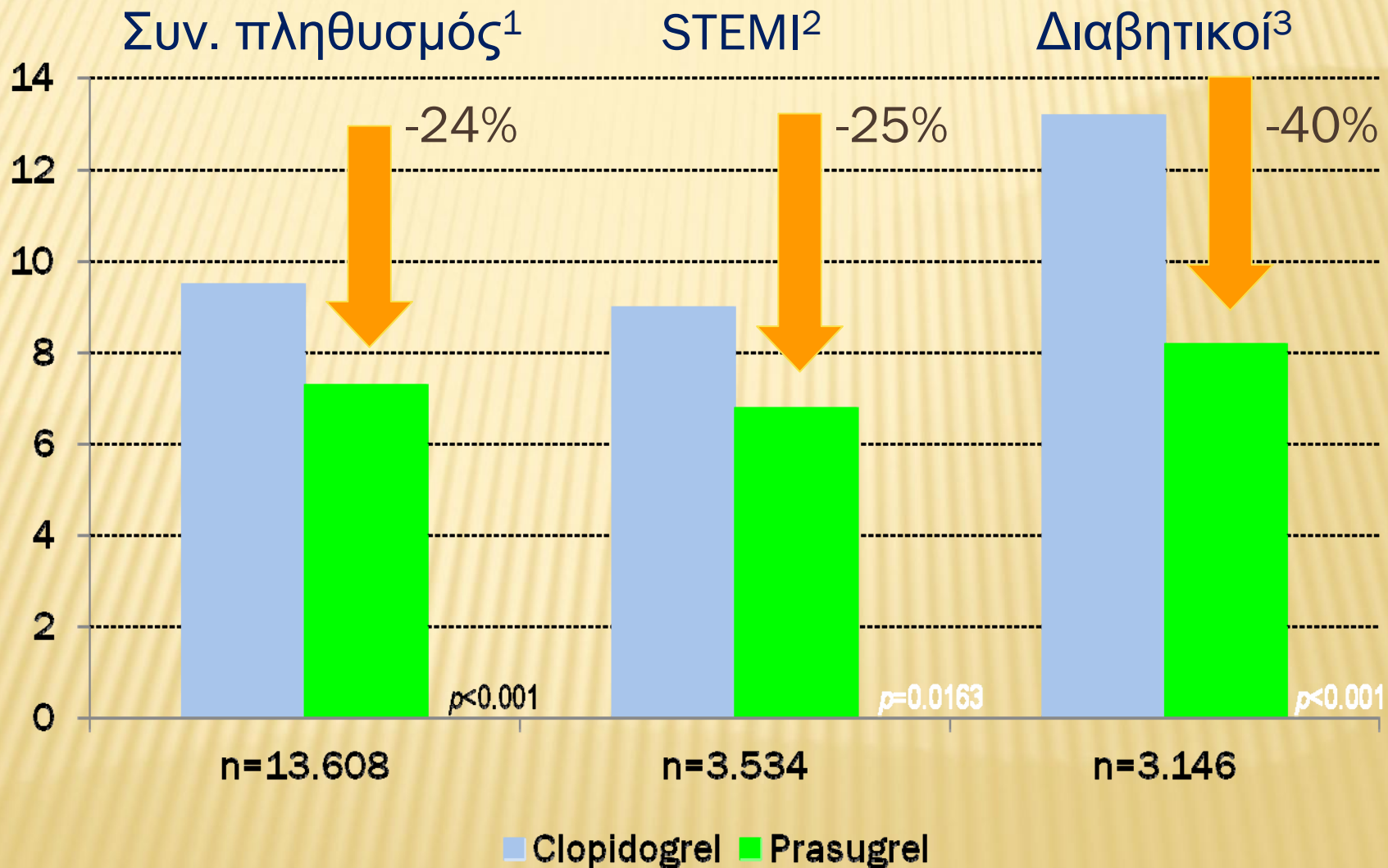
N=3.534, 15ΜΗΝΕΣ



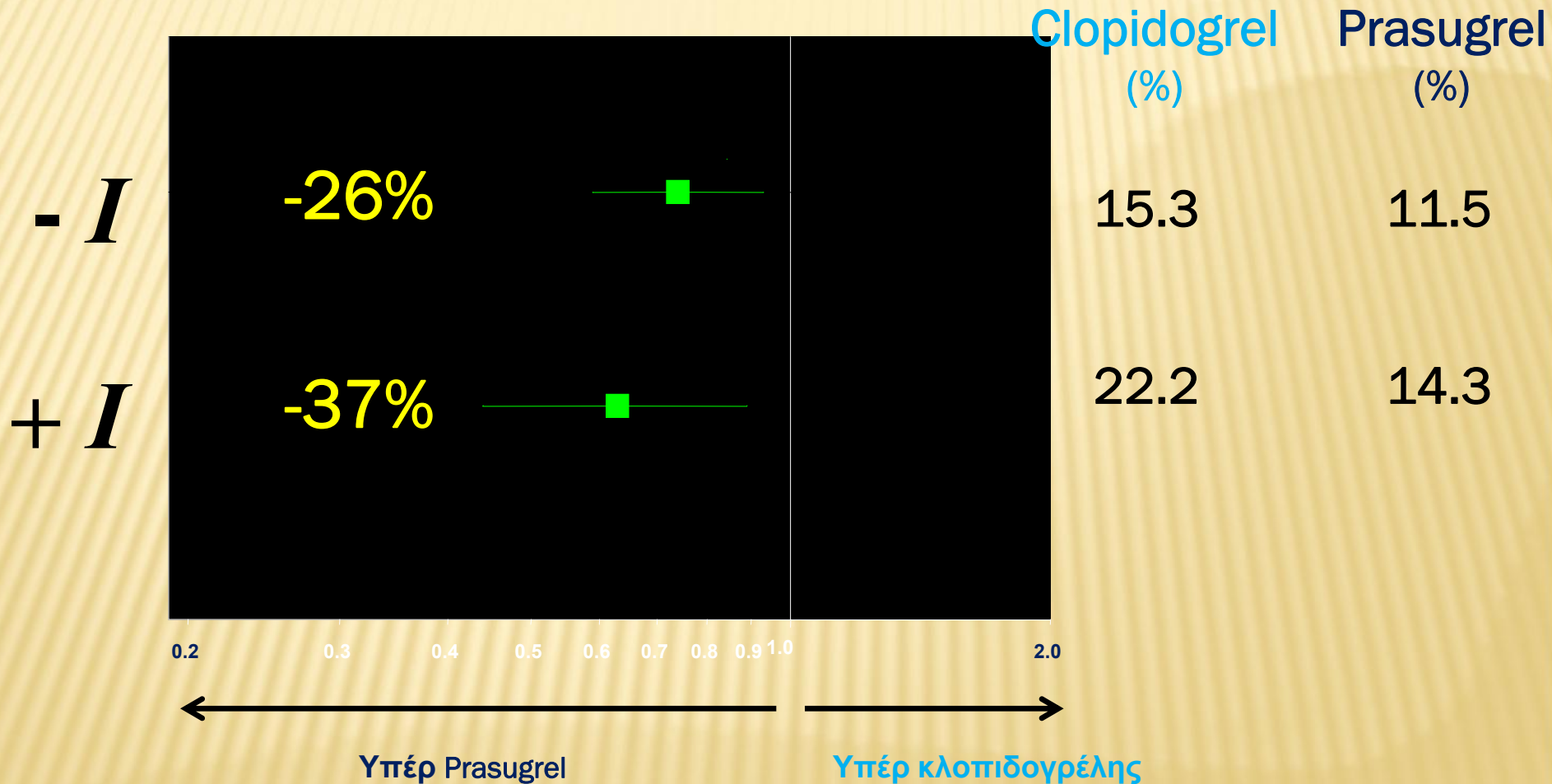
TRITON-TIMI 38: ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ N=3.146, 15Μ'ΗΝΕΣ



ΤΡΙΤΟΝ-ΤΙΜΙ 38: ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ



TRITON – TIMI 38 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ± ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ: ΜΕΙΩΣΗ ΣΧ. ΚΙΝΔΥΝΟΥ



ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ (1/2)

- Σε NSTEMI ή STEMI Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα, συνιστάται Ασπιρίνη αρχικά σε δόση 75-162mg και έπειτα επ' άοριστον 75-100mg (1A)
- Σε STEMI (με ή χωρίς θρομβόλυση) συστήνεται Κλοπιδογρέλη σε ΔΦ 300mg σε ηλικία ≤ 75 ετών ή 75mg σε ηλικία > 75 ετών, ακολουθούμενη από ΔΣ 75mg ημερησίως επί 2-4 εβδομάδες (1A), ενώ συστήνεται συνέχιση της Κλοπιδογρέλης για μέχρι 12 μήνες μετά την έξοδο του ασθενούς από το Νοσοκομείο (2B)
- Σε NSTEMI συστήνεται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με Ασπιρίνη 75-100mg & Κλοπιδογρέλη 75mg επί 12 μήνες (1A)
- Σε αντένδειξη χορήγησης Ασπιρίνης : μονοθεραπεία με Κλοπιδογρέλη(1A)
- Σε Συμπτωματική Στεφανιαία Νόσο συστήνεται διπλή αγωγή με Ασπιρίνη 75-100mg & Κλοπιδογρέλη 75mg (2B)

ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ST (NSTEMI) (1/2)

Σε όλους Ασπιρίνη 162-325mg και ακολούθως 75-100mg ημερησίως (1A)

Σε αλλεργία στην Ασπιρίνη : Κλοπιδογρέλη ΔΦ 300mg,
και ακολούθως 75mg ημερησίως επ' άοριστον (1A)

ΠΡΩΪΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ :

Κλοπιδογρέλη ΔΦ 300mg και ακολούθως 75mg ημερησίως
ή ενδοφλέβιος GP IIb/IIIa [Eptifibatide ή Tirofiban] (1A)

Συνδυασμός Κλοπιδογρέλης και IIb/IIIa (2A)

ΠΡΩΪΜΗ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ή ΟΨΙΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ:

Κλοπιδογρέλη ΔΦ 300mg και ακολούθως 75mg ημερησίως (1A)

Συνδυασμός Κλοπιδογρέλης και IIb/IIIa (2B)

Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα χωρίς Ανάσπαση του Διαστήματος **ST (NSTEMI)** (2/2)

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ (PCI) :

Συνδυασμός Κλοπιδογρέλης και IIb/IIIa (1A)

ΔΦ Κλοπιδογρέλης 600mg τουλάχιστον 2 ώρες πριν την PCI
και ακολούθως 75mg ημερησίως (1B)

Επί αλλεργίας σε Ασπιρίνη, η ΔΦ Κλοπιδογρέλης
να χορηγείται τουλάχιστον 24 ώρες πριν τη διαδικασία PCI (2C)

Συστήνεται η προσθήκη GP IIb/IIIa
σε ασθενείς με κίνδυνο άνω του μέσου και υψηλό (1A)

Σε ασθενείς που έχουν αρχίσει αγωγή με Κλοπιδογρέλη,
να διακόπτεται τουλάχιστον 5 ημέρες πριν από προγραμματισμένη
επέμβαση CABG (2A)

Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου με Ανάσπαση του Διαστήματος ST (STEMI)

- ✘ Σε όλους Ασπιρίνη 162-325mg και ακολούθως 75-162mg ημερησίως (1A)

- ✘ Προσθήκη Κλοπιδογρέλης (1A) στην αγωγή με Ασπιρίνη :
 - + ΔΦ 300mg σε ηλικία ≤ 75 ετών ή 75mg σε ηλικία > 75 ετών
 - + Ακολούθως 75 mg ημερησίως για διάστημα μέχρι 28 ημέρες
 - + Σε όσους δεν τοποθετούνται stents των στεφανιαίων αγγείων : η Κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως συνεχίζεται πέραν των 28 ημερών και μέχρι 1 έτος (2B)
 - + Σε όσους υποβάλλονται σε πρωτογενή (primary) PCI (1B) : ΔΦ Κλοπιδογρέλης τουλάχιστον 300mg, ακολούθως 75mg την ημέρα

ACC/AHA/SCAI 2009 STEMI/PCI GUIDELINES FOCUSED UPDATE

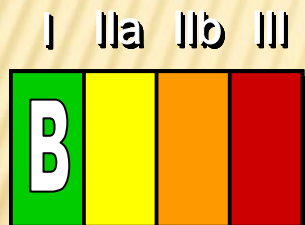
Based on the **ACC/AHA Guidelines** for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (**STEMI**) and the **ACC/AHA/SCAI Guidelines** on Percutaneous Coronary Intervention (**PCI**): A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines



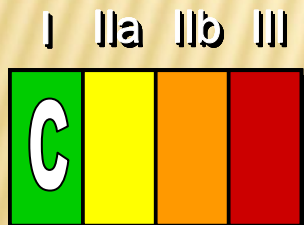
Δόσεις Φόρτισης σε ασθενείς με ΟΣΣ (STEMI & UA/NSTEMI)

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ Σύσταση

Μια αρχική δόση φόρτισης θειενοπυριδίνης συστήνεται για τους ασθενείς με STEMI για τους οποίους έχει προγραμματιστεί PCI. Τα δοσολογικά σχήματα πρέπει να είναι ένα από τα ακόλουθα:



60mg Prasugrel θα πρέπει να χορηγηθούν όσο το δυνατόν πιο γρήγορα για πρωτογενή PCI.



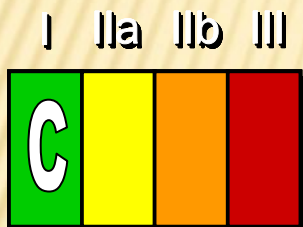
τουλάχιστον 300mg έως 600mg κλ θα πρέπει να χορηγηθούν όσο γρηγορότερα πριν ή κατά τη

Συστάσεις για τη χρήση των θειενοπυριδινών

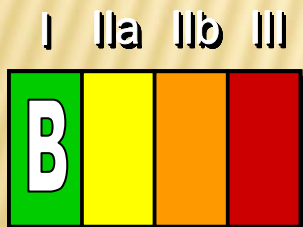
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ Σύσταση

Σε **STEMI ασθενείς** που κάνουν **μη-πρωτογενή PCI**, τα ακόλουθα σχήματα συνίστανται:

Εάν έχει γίνει θρομβόλυση ...



1. ... **κα** **ι** **έ** **χ** **ε** **ι** **χ** **ο** **ρ** **η** **γ** **η** **θ** **ε** **ί**
κ **λ** **ο** **π** **ι** **δ** **ο** **γ** **ρ** **έ** **λ** **η**, **θ** **α** **π** **ρ** **έ** **π** **ε** **ι** **ν** **α**
σ **υ** **ν** **ε** **χ** **ι** **σ** **θ** **ε** **ί** **ω** **ς** **η**
θ **ε** **ι** **ε** **ν** **ο** **π** **υ** **ρ** **ι** **δ** **ί** **ν** **η** **ε** **π** **ι** **λ** **ο** **γ** **ή** **ς**.
2. ... **χ** **ω** **ρ** **ί** **ς** **θ** **ε** **ι** **ε** **ν** **ο** **π** **υ** **ρ** **ι** **δ** **ί** **ν** **η** **μ** **ί** **α** **Δ** **Φ**
300-600mg **κ** **λ** **ο** **π** **ι** **δ** **ο** **γ** **ρ** **έ** **λ** **η** **ς** **θ** **α**
π **ρ** **έ** **π** **ε** **ι** **ν** **α** **χ** **ο** **ρ** **η** **γ** **η** **θ** **ε** **ί** **ω** **ς** **η**
θ **ε** **ι** **ε** **ν** **ο** **π** **υ** **ρ** **ι** **δ** **ί** **ν** **η** **ε** **π** **ι** **λ** **ο** **γ** **ή** **ς**.



- Εάν **δ** **ε** **ν** **έ** **χ** **ε** **ι** **γ** **ί** **ν** **ε** **ι** **θ** **ρ** **ο** **μ** **β** **ό** **λ** **υ** **σ** **η** ...
3. ... **ή** **μ** **ι** **α** **Δ** **Φ** of 300-600mg
κ **λ** **ο** **π** **ι** **δ** **ο** **γ** **ρ** **έ** **λ** **η** **ς** **ή**, **α** **φ** **ό** **τ** **ο** **υ** **έ** **χ** **ε** **ι**
γ **ί** **ν** **ε** **ι** **η** **σ** **τ** **ε** **φ** **α** **ν** **ι** **ο** **γ** **ρ** **α** **φ** **ί** **α** **κ** **α** **ι**
έ **χ** **ε** **ι** **α** **π** **ο** **φ** **α** **σ** **ι** **σ** **τ** **ε** **ί** **ν** **α** **χ** **ί** **ν** **ε** **ι** **P** **C** **I**

ESC 2010 GUIDELINES ON MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)



ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ NSTEMI-ACS

“ Στους διαβητικούς ασθενείς με ΟΣΣ,
η πρασουγρέλη παρέχει ένα σημαντικό
πλεονέκτημα έναντι της κλοπιδογρέλης χωρίς
αυξημένη αιμορραγία.”



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ NSTEMI-ACS

“ Η **πρασουγρέλη** πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που παρουσιάζονται με **θρόμβωση του *stent*** ενώ είναι σε αγωγή με κλοπιδογρέλη. ”



ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

× “*Η π ρ α σ ο υ γ ρ έ λ η προτιμάται* έναντι της κλοπιδογρέλης σε :

+ *Διαβητικούς ασθενείς*

+ *STEMI*

+ *Υψηλού κινδύνου NSTEMI*

(+ τροπονίνη &/ή μεταβολή ST, διαβητικοί, επανεμφανιζόμενο επεισόδιο σε αγωγή με κλοπιδογρέλη, χωρίς ανταπόκριση σε αγωγή με κλοπιδογρέλη”

Eurointervention 2010; 6: 39-45

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων προειδοποιεί για αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τη λήψη prasugrel.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ζήτησε από τις κατασκευάστριες εταιρείες (Daiichi Sankyo και Eli Lilly) να ενημερώσουν τους ιατρούς για τον κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων **υπερευαισθησίας** μετά από χορήγηση **prasugrel (Efient)**. Οι εταιρείες πρόκειται να αναθεωρήσουν το φυλλάδιο οδηγιών του φαρμάκου προκειμένου να αναφέρεται η πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεως υπερευαισθησίας και αγγειοοιδήματος, σε λίγες ώρες έως 10 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, κυρίως σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας τις θειενοπυριδίνες. **(April 4th 2011).**

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΎ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ
ΣΑΣ.**



ΙΑΤΡΙΚΟ

ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

