

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
U SV. ANNY
V BRNĚ



AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROM

ICHS

Milan Juhás

FN u sv. Anny v Brně

ČO JE CIEĽOM ZDELENIA ?

- ČO JE TO „**ICHS A AKS**“ ?
- POSTUP A HLAVNÉ PRINCÍPY LIEČBY
- BENEFITY A POTENCIÁLNE RIZIKÁ FARMAKOTERAPIE
- **KAZUISTICKÉ PRÍKLADY**

Formy ischemickej choroby srdca

- **AKÚTNE FORMY**
 - AKÚTNY KORONÁRNY SYNDROM
 - NESTABILNÁ ANGINA PECTORIS
 - NÁHLA SRDCOVÁ SMRŤ

- **CHRONICKÉ**
 - ICHS ASYMPTOMATICKÁ
 - STAV PO IM

- **AKUTNÝ KORONÁRNY SYNDROM**

- **INFARKT MYOKARDU (STEMI, NSTEMI)**

- DYNAMIKA TROPONINU A CK
 - UZÁVER (SPASMUS) LUMINU KORONÁRNEJ TEPNY
 - RIZIKO ISCHÉMIE A ROZSIAHLEJŠEJ MYOKARDIÁLNEJ NEKRÓZY A NESKORŠÍCH KOMPLIKACÍ

- **NESTABILNÁ ANGINA PECTORIS**

- SPASMUS KORONÁRNEJ TEPNY
 - PODIEL ATEROSKLEROTICKEJ STENÓZY+KALCIFIKÁCIE
 - DYNAMIKA TROPONINU A ELEVÁCIA CK NÍZKÁ

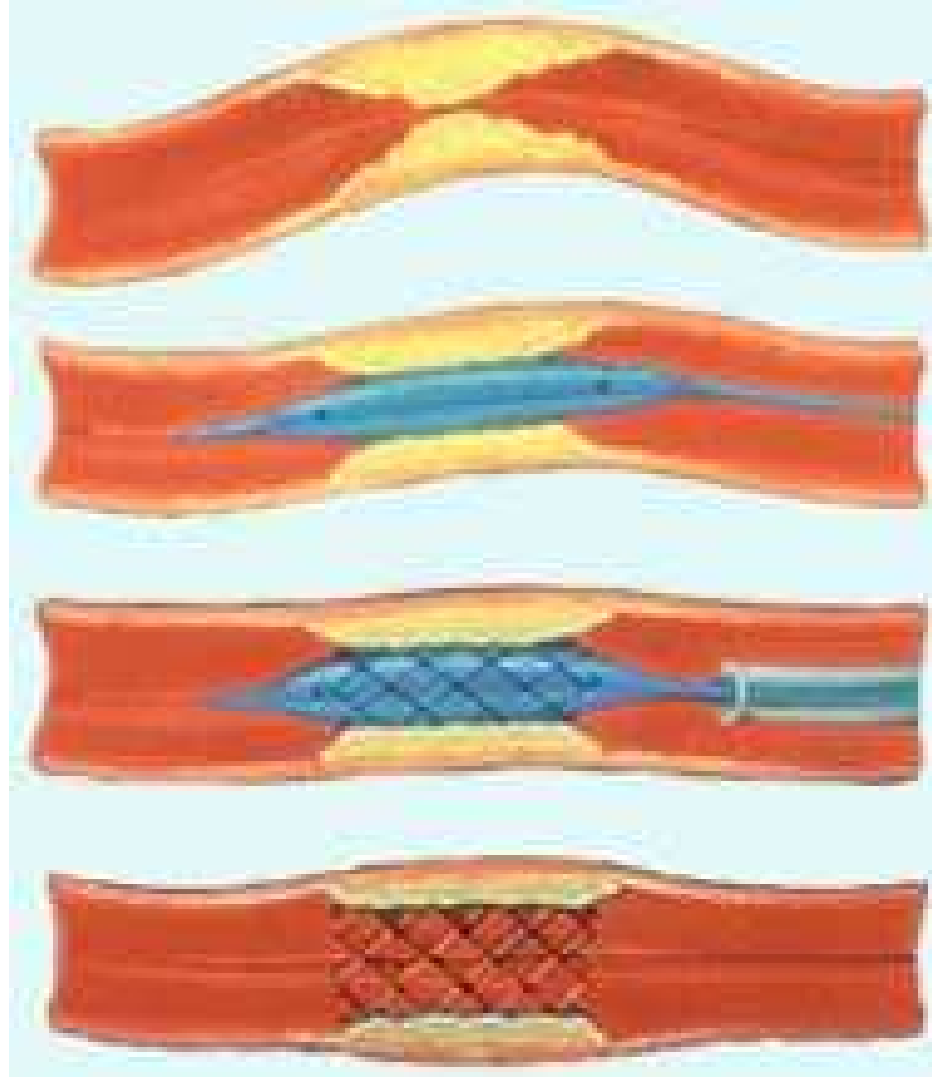
RIZIKOVÉ FAKTORY ICHS

- HLP – LDL FRAKCE
- HYPERTENZE
- DIABETES MELLITUS A PORUCHA GLUKÓZOVÉ TOLERANCE
- TABAKISMUS
- OBEZITA
- RODINNÁ DISPOZÍCIA
- POHLAVIE
- VYŠŠÍ VEK

ZÁKLADNÉ TERAPEUTICKÉ POSTUPY U AKS

- ~~TROMBOLÝZA~~
- **DIREKTNÁ PERKUTÁNNÁ KORONÁRNA INTERVENČIA** FEMORÁLNYM ALEBO RADIÁLNYM PRÍSTUPOM
- ZÁKLADNÝM PREDPOKLADOM ÚSPEŠNEJ LIEČBY AKS JE **KVALITNÁ ANTIAGREGAČNÁ LIEČBA**

DIREKTNÁ PERKUTÁNNA KORONÁRNA INTERVENENCIA



dPCI DETERMINUJE FARMAKOTERAPEUTICKÝ POSTUP

- **TYP ANTIAGREGÁCIE**

- Dual therapy
- Triple therapy ? FiSi a iné arytmogénne komplikácie AKS

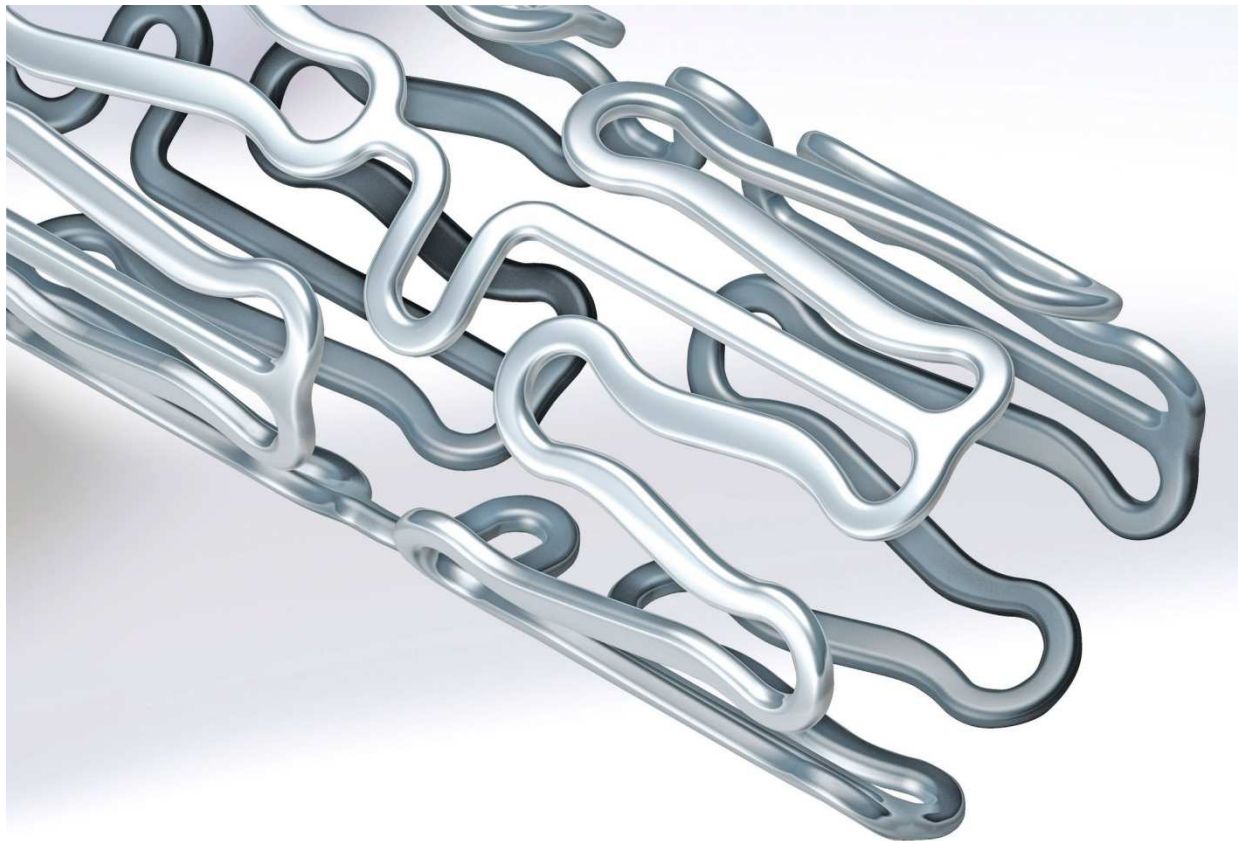
- **DĹŽKU ANTIAGREGÁCIE**

- 3-12 MESIACOV
- Prípadne trvale

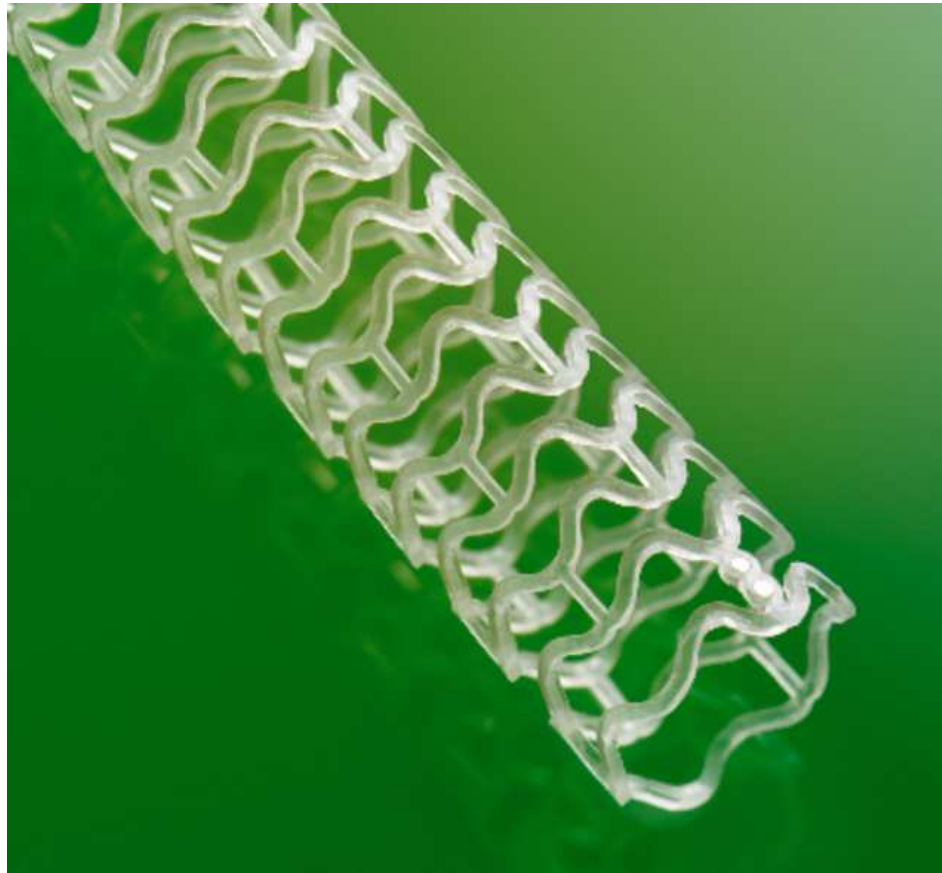
**dPCI DETERMINUJE
FARMAKOTERAPEUTICKÝ POSTUP
BARE-METAL STENT (BMS)**

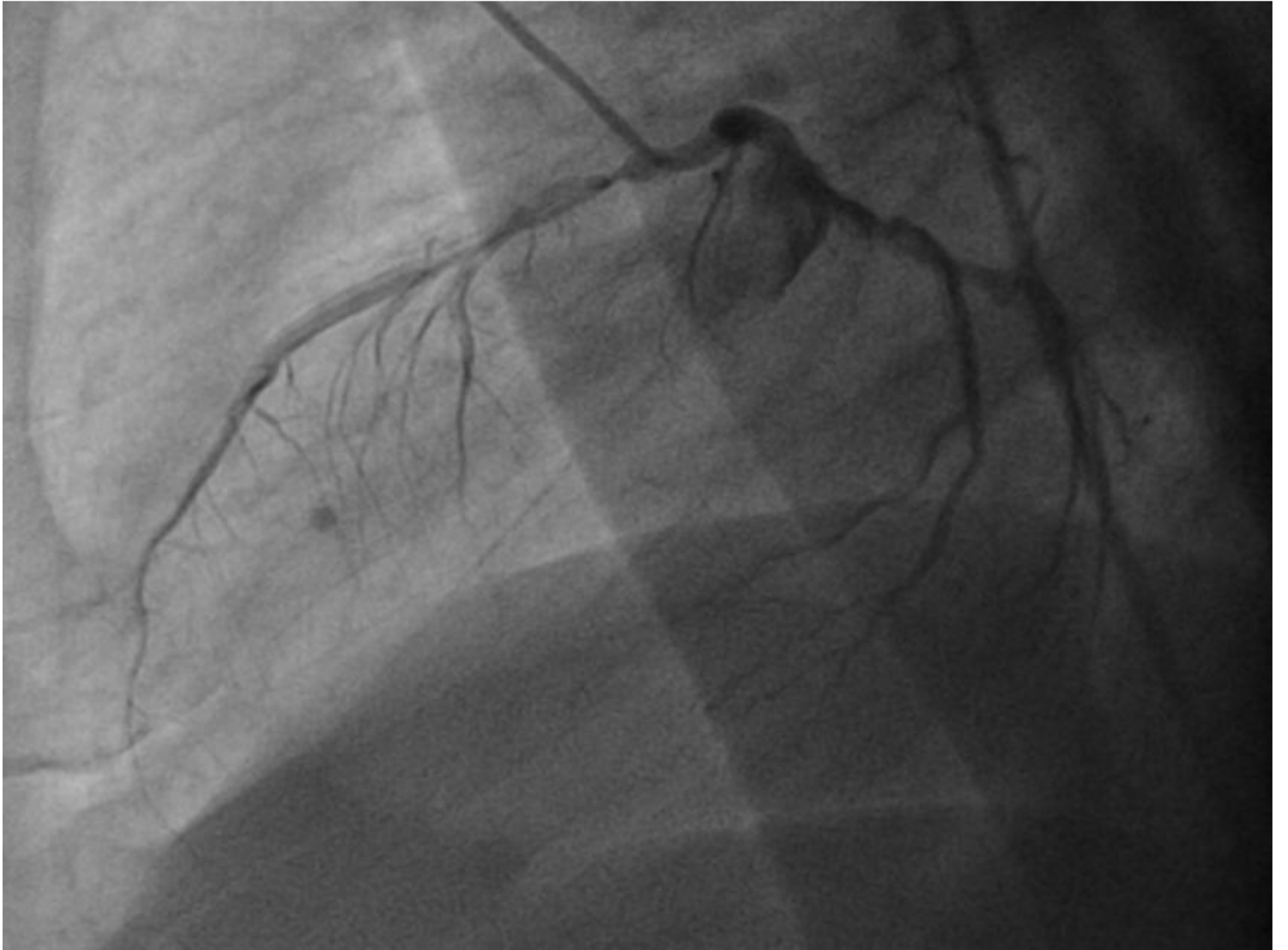


**dPCI DETERMINUJE
FARMAKOTERAPEUTICKÝ POSTUP
DRUG-ELUTING STENT (DES)**



dPCI DETERMINUJE FARMAKOTERAPEUTICKÝ POSTUP KORONÁRNÝ SCAFFOLD





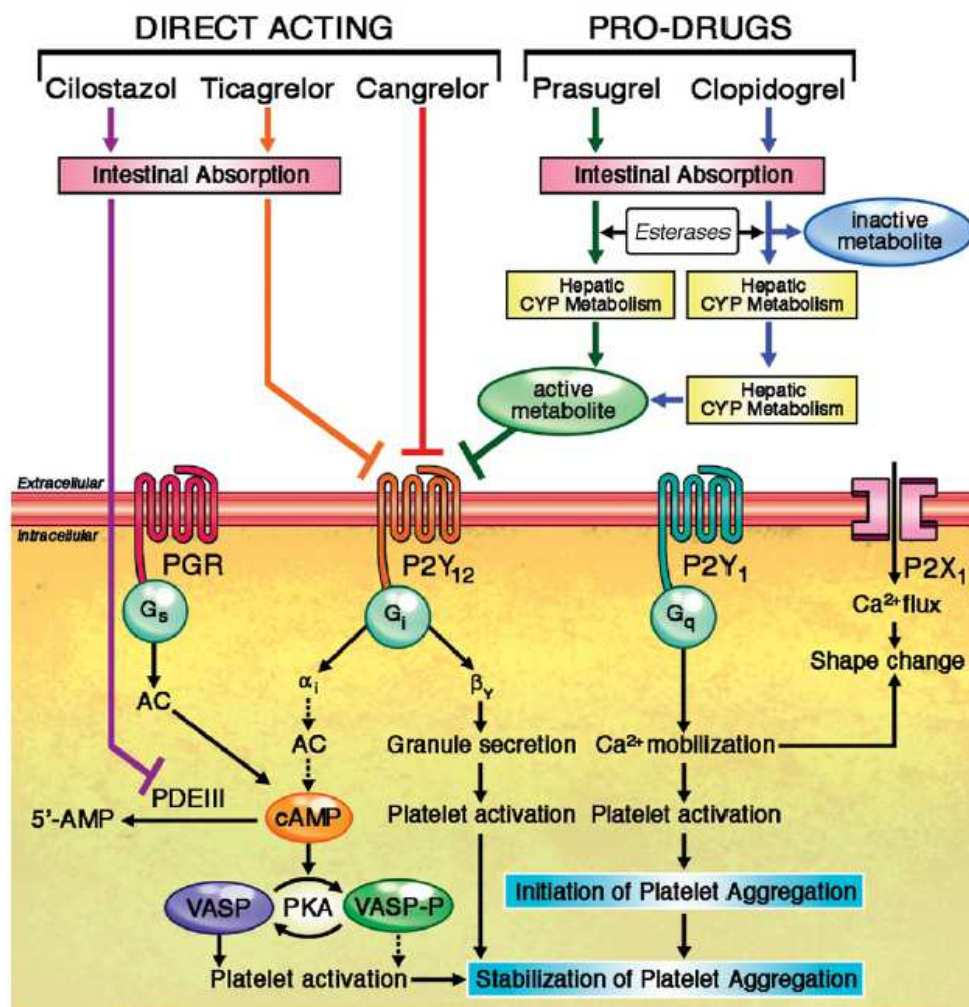


ZÁKLADNÉ FARMAKÁ U AKS

- ANTIAGREGANCIÁ (ADP-antagonisti, ASA)
- B-BLOKÁTORY (kardioselektívne, carvedilol)
- ACE-INHIBÍTORY (perindopril, ramipril)
- HYPOLIPIDEMIKÁ (atorvastatin, rosuvastatin)
- ANTIKOAGULANCIÁ (heparin, LMWH)

- ANODYNÁ, ANXIOLYTIKÁ,

ANTIAGREGANCIÁ U AKS



ANTIAGREGANCIÁ U AKS

- KLOPIDOGREL (Plavix)
- PRASUGREL (Efient)
- TICAGRELOR (Brilique)
- **KDE SME NECHALI ACETYLSALICYLOVÚ KYSELINU ? – REZISTENCIA**
- **ADP TEST – METÓDA MULTIPLATE**

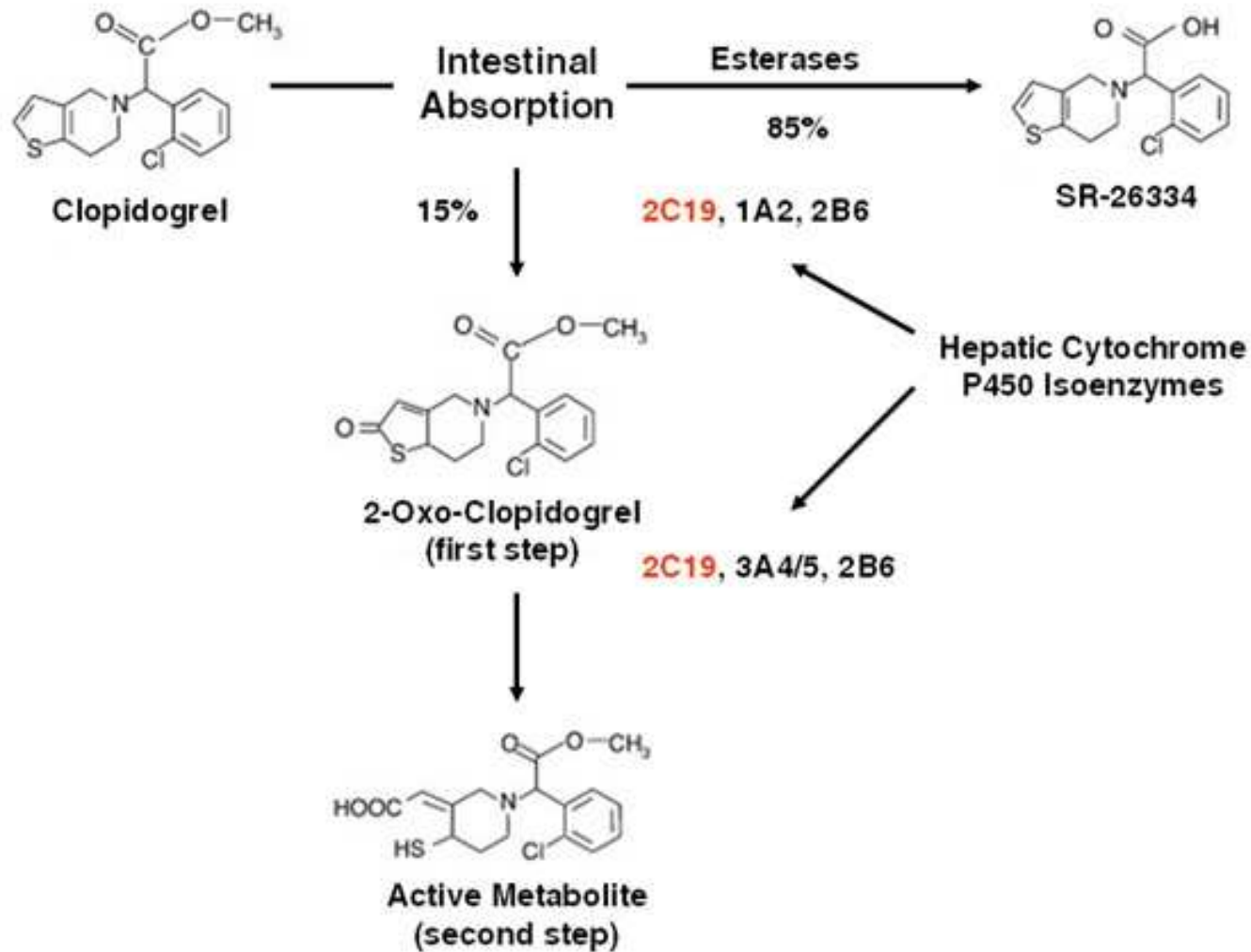
CLOPIDOGREL

- INHIBÍCIA ADP-SPROSTREDKOVANEJ AGREGÁCIE TROMBOCYTOV
- **LOADING DOSE** 300 - 600 MG
- **IREVERZIBILNÝ** INHIBITOR **P2Y₁₂**
- **U 30 %** PACIENTOV GENETICKY PODMIENENÁ REZISTENCIA
- **PLAVIX; SANOFI AVENTIS**

CLOPIDOGREL

- NEVYHNUTNÁ AKTIVÁCIA Z „PRODRUG“ POMOCOU *CYP P450 2C19*
- ZDROJ REZISTENCIE U GENOVÝCH POLYMORFISMOV
- FARMAKOLOGICKY V NEGATÍVNOM MERÍTKU OVPLYVŇUJE AGREGAČNÚ AKTIVITU PODÁVANIE FARMAK S INHIBIČNE/INDUKČNÝM POTENCIÁLOM NA **p450 CYP 2C19**

Clopidogrel is Metabolized in a Two-Step Process



PRASUGREL

- VYŠŠIA AFINITA K ADP RECEPTORU **P2Y₁₂**
- NEVYHNUTNÁ KONVERZIA NA AKTÍVNY METABOLIT
- IRREVERZIBILNÝ INHIBITOR
- NÁSTUP ÚČINKU : **30 MINÚT**
- NASYCOVACÍ A UDRŽOVACÍ DÁVKA
EFIENT; LILLY

PRASUGREL – ÚPRAVA DÁVKY

- POPULÁCIA NAD 75 ROKOV
 - REDUKCIA DÁVKY
 - KRVÁČIVÉ KOMPLIKÁCIE
- PACIENTI S HMOTNOSŤOU POD 60 Kg
 - REDUKCIA DÁVKY

PRASUGREL - OBMEDZENIA

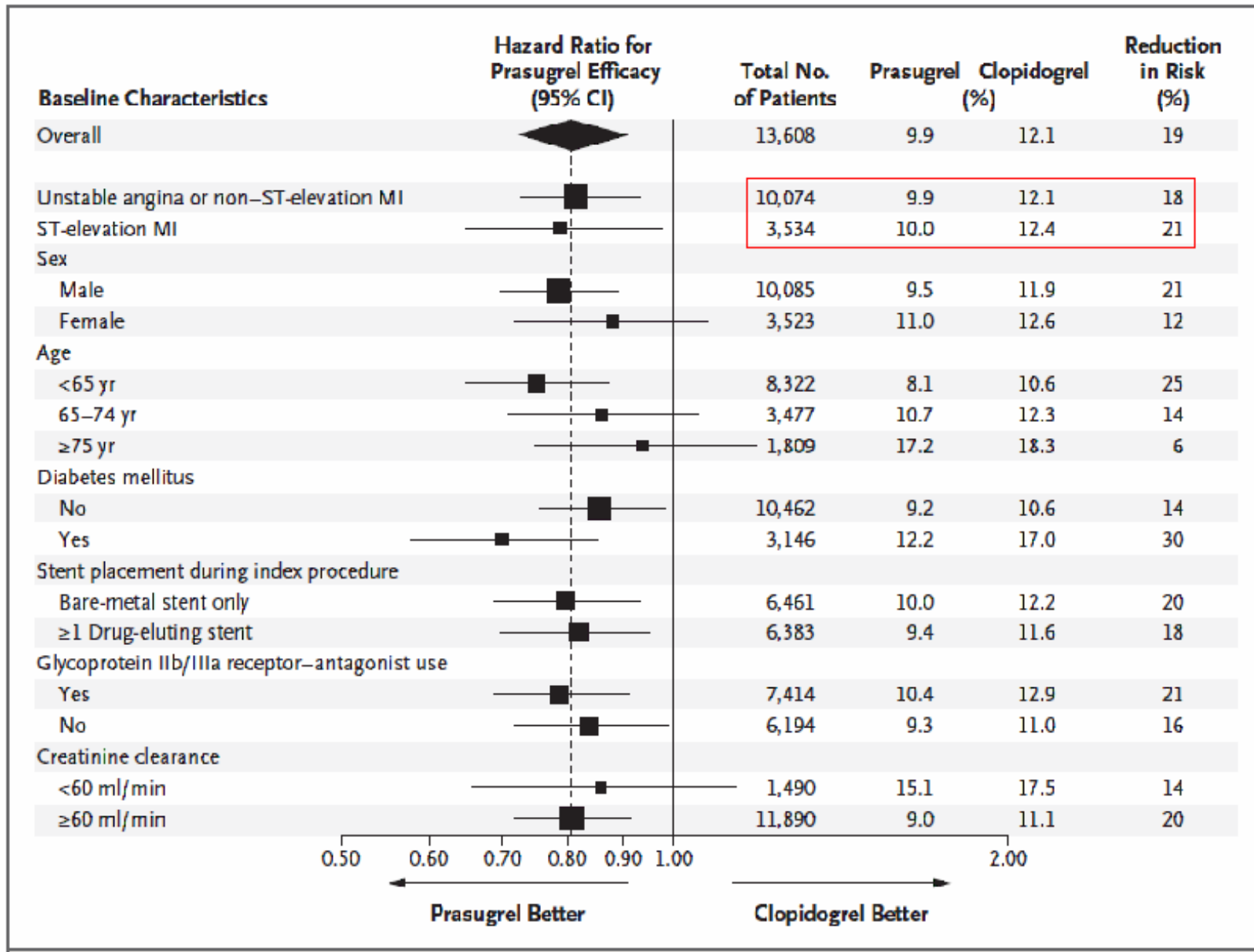
- **INTERAKCIE S FARMAKAMI(?)**
 - FK, FD (NSAID, INDUKCIA A INHIBÍCIA 2C19)
- **PEČEŇOVÁ, OBLIČKOVÁ NEDOSTATOČNOSŤ**

- **NAČASOVANIE VYSADENIA U CHIRURGICKÝCH ZÁKROKOV**

TRITON-TIMI 38

Table 2. Major Efficacy End Points in the Overall Cohort at 15 Months.*

End Point	Prasugrel (N = 6813) <i>no. of patients (%)</i>	Clopidogrel (N = 6795) <i>no. of patients (%)</i>	Hazard Ratio for Prasugrel (95% CI)	P Value†
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke (primary end point)	643 (9.9)	781 (12.1)	0.81 (0.73–0.90)	<0.001
Death from cardiovascular causes	133 (2.1)	150 (2.4)	0.89 (0.70–1.12)	0.31
Nonfatal MI	475 (7.3)	620 (9.5)	0.76 (0.67–0.85)	<0.001
Nonfatal stroke	61 (1.0)	60 (1.0)	1.02 (0.71–1.45)	0.93
Death from any cause	188 (3.0)	197 (3.2)	0.95 (0.78–1.16)	0.64
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or urgent target-vessel revascularization	652 (10.0)	798 (12.3)	0.81 (0.73–0.89)	<0.001
Death from any cause, nonfatal MI, or nonfatal stroke	692 (10.7)	822 (12.7)	0.83 (0.75–0.92)	<0.001
Urgent target-vessel revascularization	156 (2.5)	233 (3.7)	0.66 (0.54–0.81)	<0.001
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, nonfatal stroke, or rehospitalization for ischemia	797 (12.3)	938 (14.6)	0.84 (0.76–0.92)	<0.001
Stent thrombosis‡	68 (1.1)	142 (2.4)	0.48 (0.36–0.64)	<0.001



Wiviott S.D., et al.: Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes; *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.

TICAGRELOR

- PRIAMY INHIBÍTOR AGREGÁCIE TROMBOCYTOV CEZ REVERZIBILNÚ INHIBÍCIU P2Y₁₂-ADP-RECEPTORU
- NATIVNÁ LÁTKA A METABOLIT SÚ **EKVIPOENTNÉ**
- **BRILIQUE; ASTRA ZENECA**

TICAGRELOR

- NÁSTUP ÚČINKU DO 1,5 HODINY
 - ↓ RIZIKO ZÁVAŽNÉHO **KRVÁCANIA**
 - ↓ RIZIKO **TROMBÓZY** V STENTE
 - ↑ ADENOSINOM-SPROSTREDKOVANÚ KORONÁRNU VAZODILATÁCIU
-
- NEOVPLYVŇUJE INCIDENCIU CMP VS CLOPIDOGREL (**zatiaľ !**)

PLATO STUDIE-primárne endpointy

Table 3. Major Efficacy End Points at 12 Months.*

End Point	Ticagrelor Group	Clopidogrel Group	Hazard Ratio for Ticagrelor Group (95% CI)	P Value†
Primary end point: death from vascular causes, MI, or stroke — no./total no. (%)	864/9333 (9.8)	1014/9291 (11.7)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001‡
Secondary end points — no./total no. (%)				
Death from any cause, MI, or stroke	901/9333 (10.2)	1065/9291 (12.3)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001‡
Death from vascular causes, MI, stroke, severe recurrent ischemia, recurrent ischemia, TIA, or other arterial thrombotic event	1290/9333 (14.6)	1456/9291 (16.7)	0.88 (0.81–0.95)	<0.001‡
MI	504/9333 (5.8)	593/9291 (6.9)	0.84 (0.75–0.95)	0.005‡
Death from vascular causes	353/9333 (4.0)	442/9291 (5.1)	0.79 (0.69–0.91)	0.001‡
Stroke	125/9333 (1.5)	106/9291 (1.3)	1.17 (0.91–1.52)	0.22

PLATO STUDIE - primárne endpointy (2)

Stent thrombosis — no. of patients who received a stent/
total no. (%)

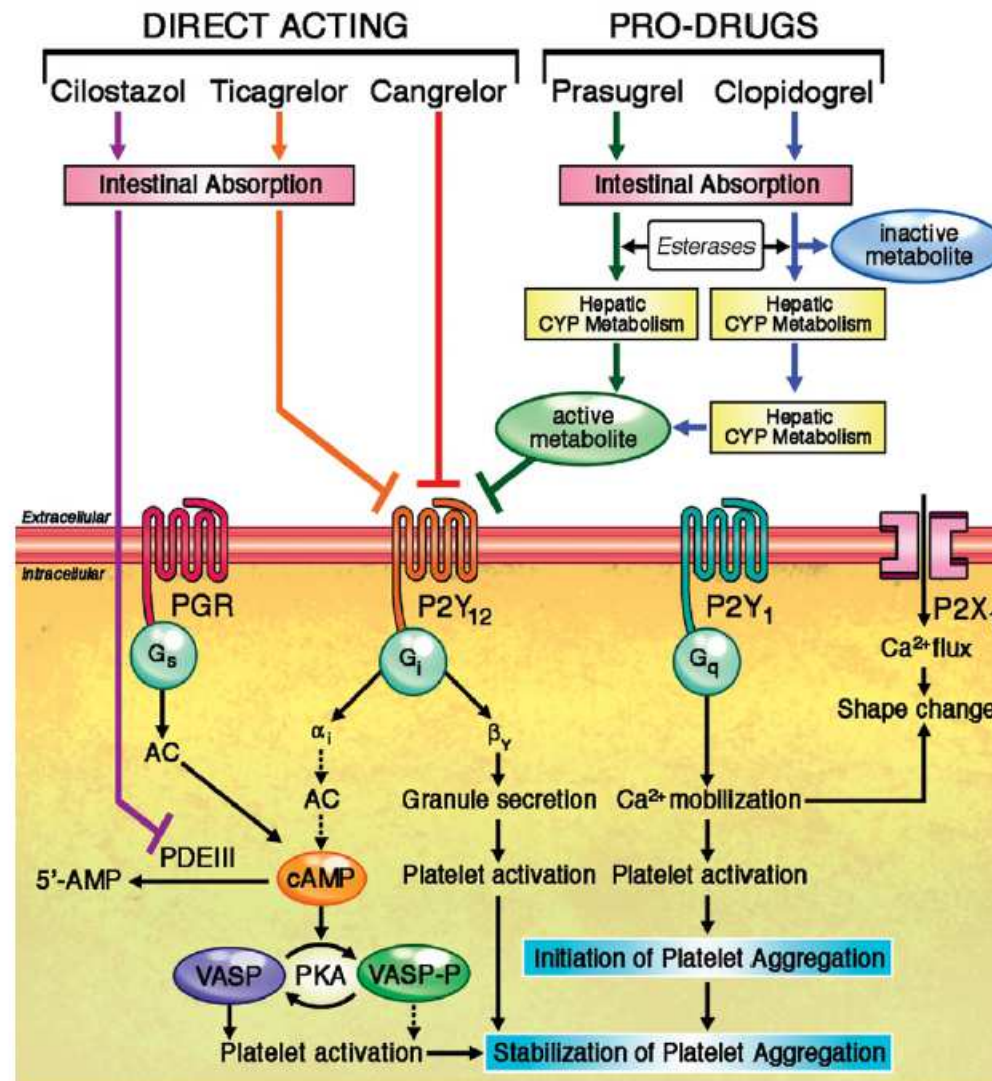
Definite	71/5640 (1.3)	106/5649 (1.9)	0.67 (0.50–0.91)	0.009
Probable or definite	118/5640 (2.2)	158/5649 (2.9)	0.75 (0.59–0.95)	0.02
Possible, probable, or definite	155/5640 (2.9)	202/5649 (3.8)	0.77 (0.62–0.95)	0.01

PLATO STUDIE - bezpečnost'

Table 4. Safety of the Study Drugs.*

End Point	Ticagrelor Group	Clopidogrel Group	Hazard or Odds Ratio for Ticagrelor Group (95% CI)†	P Value
Primary safety end points — no./total no. (%)				
Major bleeding, study criteria	961/9235 (11.6)	929/9186 (11.2)	1.04 (0.95–1.13)	0.43
Major bleeding, TIMI criteria‡	657/9235 (7.9)	638/9186 (7.7)	1.03 (0.93–1.15)	0.57
Bleeding requiring red-cell transfusion	818/9235 (8.9)	809/9186 (8.9)	1.00 (0.91–1.11)	0.96
Life-threatening or fatal bleeding, study criteria	491/9235 (5.8)	480/9186 (5.8)	1.03 (0.90–1.16)	0.70
Fatal bleeding	20/9235 (0.3)	23/9186 (0.3)	0.87 (0.48–1.59)	0.66
Nonintracranial fatal bleeding	9/9235 (0.1)	21/9186 (0.3)		0.03
Intracranial bleeding	26/9235 (0.3)	14/9186 (0.2)	1.87 (0.98–3.58)	0.06
Fatal	11/9235 (0.1)	1/9186 (0.01)		0.02
Nonfatal	15/9235 (0.2)	13/9186 (0.2)		0.69

SROVNÁNÍ ADP-ANTAGONISTŮ



ZÁKLADNÉ FARMAKÁ U AKS

- ANTIAGREGANCIÁ (ADP-antagonisti, ASA)
- B-BLOKÁTORY (kardioselektívne, carvedilol)
- ACE-INHIBÍTORY (perindopril, ramipril)
- HYPOLIPIDEMIKÁ (atorvastatin, rosuvastatin)
- ANTIKOAGULANCIÁ (heparin, LMWH)

- ANODYNÁ, ANXIOLYTIKÁ,

KAZUISTICKÉ ZDELENIE 1.

- Pacientka (1931) pociťovala už pred týždňom dušnosť, nauzeu a oprese na hrudi, ktoré odeznely. Poslední 2 dny záchvatovitá dušnosť a bolesti na hrudi, opet i nauzea.
- Dnes ráno veľké bolesti, proto prišla do nemocnice. Na EKG na NPP Q V1-3 + ST elevace. Transfer na KJ kde ECHO: hypokineza septa, ťžká hypokineza hrotu a prílehlých segmentu. Odeslána na angiosál.
- **Zaliečenie na angiosále:**
 - Heparin 7500j iv.,
 - Kardegic (acetylsalicylová kyselina) 500mg iv.,
 - Efient (prasugrel) 60 mg

ANAMNÉZA PACIENTA

- **Přidružené nemoci:**
 - ICHS, RC a ACD bez stenóz, EF LK 50-55%
 - Ao reg 2. stupne, TRI reg 2.-3. stupne;
 - Hypertenzní choroba;
 - Hyperlipidémie v terapii statinem (?);
Ateroskleróza; Retinopatie; St.p. cholecystektomii
- **FA:**
 - Enap H 10mg/12,5mg 1-0-0

KAZUISTICKÉ ZDELENIE 1.

- Koronarografický nález
 - STEMI PS, uzáver prox. RIA, rešeno dPCI s impl. **BMS** a optim. efektem. RC a ACD bez stenoz.
 - EF LK 48%.
 - **Akutní infarkt myokardu prední steny pri douzavrení RIA, rešeno dPCI s impl. BMS a optim. Efektem**
- **ČO HOVORIA LABORATÓRNE VÝSLEDKY?**

Biochemické markery

- Sodík 141 mmol/l,
- Draslík 3,6 mmol/l,
- Chloridy 106 mmol/l,
- Glukóza 5,6 mmol/l,
- Močovina 4,0 mmol/l,
- Kreatinin 87 $\mu\text{mol/l}$,
- Glom. filtr. 0,89 ml/s/1.73m²,
- Bilirubin celkový 17,8 $\mu\text{mol/l}$,
- Troponin-T 0,036 $\mu\text{g/l}$,
- AST 0,33 $\mu\text{kat/l}$, ALT 0,23 $\mu\text{kat/l}$,
- ALP 1,30 $\mu\text{kat/l}$, GGT 0,20 $\mu\text{kat/l}$,
- CK 1,01 $\mu\text{kat/l}$, CK-MB 0,22 $\mu\text{kat/l}$,
- Bílkoviny celkové 65,4 g/l, Albumin 38,4 g/l, CRP 4,1 mg/l

**AKO BUDE VYZERAŤ FINÁLNA
FARMAKOTERAPIA ?**

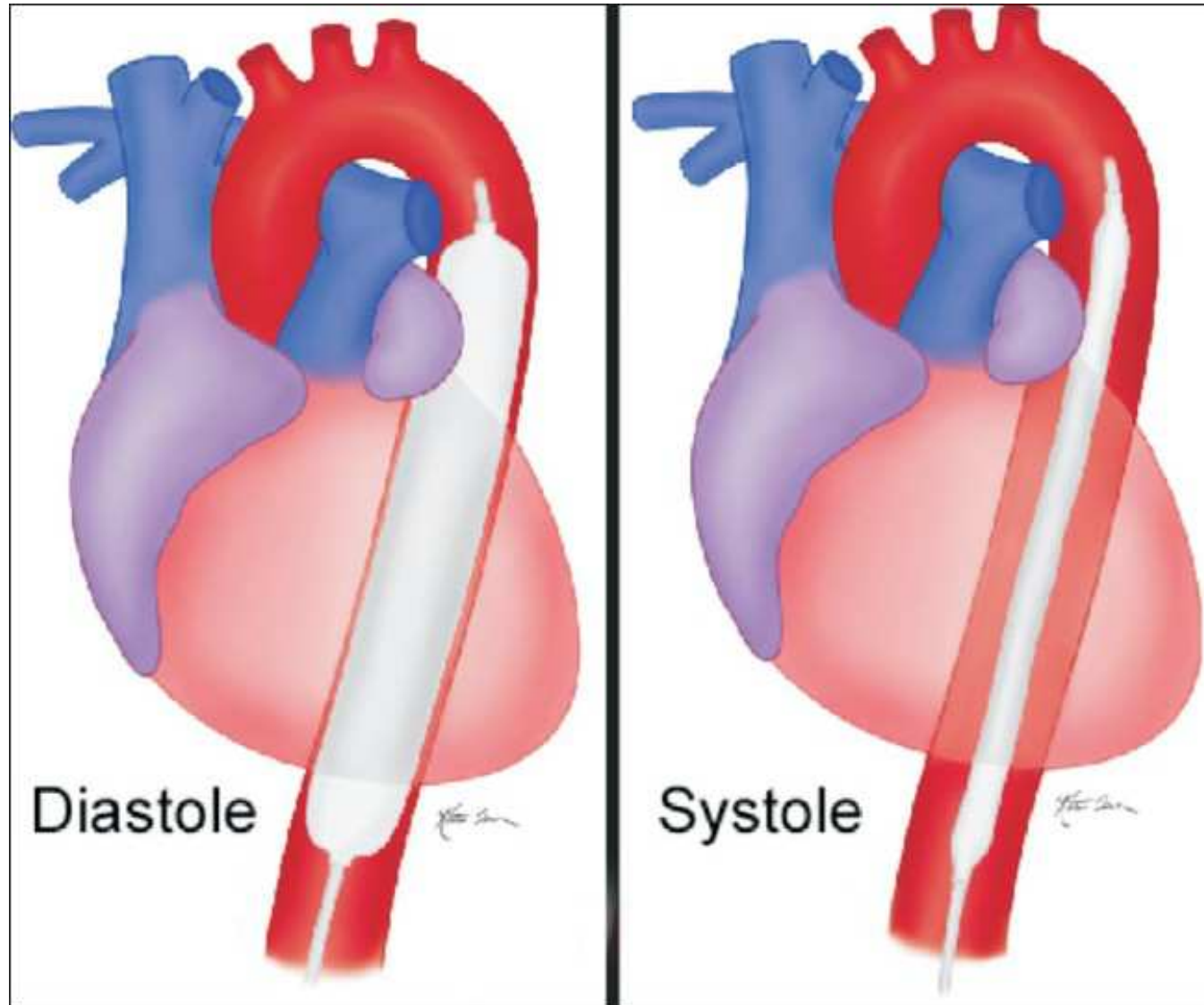
KAZUISTICKÉ ZDELENIE 2.

- Pacient (1930) byl přijat do nemocnice pro bolesti na hrudi a dušnost. S nálezem patologického EKG byl indikován ke koronarografii.
- Na sále trvají stenokardie, pacient bez dušnosti.
- Od RZP dostal 5000 j heparinu a Cardégic 500 mg i.v.
- V minulosti prodělal několik infarktů, poslední 5/2014 NSTEMI v kmeni levé koronární tepny (ošetřeno BMS).

KAZUISTICKÉ ZDELENIE 2.

- Koronarografický nález
 - difúzní aterosklerotické poškodení koronárneho rečistě s „culprit lézí“ ve formě restenózy ve stentu v kmeni RIA řešeno PCI s implantací DES kmen-RIA a kissing balloon postdilatací bifurkace kmene s použitím DEB směrem do RC.
 - V průběhu výkonu progredující kardiogenní šok, KPCR, UPV, zavedena IABP.
 - **PACIENT INDIKOVANÝ K HOSPITALIZÁCI NA ARK**

IABP – INTRAAORTIC BALOON PUMP



KAZUISTICKÉ ZDELENIE 2. – pridružené choroby

- **ICHS** - Těžká deprese fce LK s EF 15 - 20%;
- Hypertenzní choroba v léčbě;
- Diabetes mellitus II, kompenzován PAD a insulinem;
- CKD 3 na podkladě diabetické nefropathie
- Hyperurikémie;
- Stomie 2001 s následnou chemoterapií, sledován na MOU;

FARMAKOTERAPEUTICKÁ ANAMNÉZA

- FA:
 - Torvacard 20 mg (**atorvastatin**) 0-0-1,
 - Furon 40 mg (**furosemid**) 1/2-0-0,
 - Verospiron 25 mg (**spironolacton**) 1-0-0,
 - Prenessa 4 mg (**perindopril**) 1-0-0,
 - Concor Cor 2.5 mg (**bisoprolol**) 1-0-0,
 - Godasal 100 mg (**kys.acetylsalicylová**) 0-1-0,
 - Trombex 75 mg (**clopidogrel**) 1-0-0,
 - Trajenta 5mg (**linagliptin**) 1-0-0,
 - Diaprel MR (**gliclazid**) 1-0-0,
 - Actrapid (**lidský insulin**) 12-12-10
 - Levemir (**insulin detemir**) 14-0-0-10;

FARMAKOTERAPIE PŘI PŘEKLADU Z ARK

- **Parenterálne podanie:**

- sufentanyl 0,5 ml/h kontinuálně.
- humulin 2ml/h,
- 7,5 % KCl do 500 mL fyziologického roztoku kontinuálně.,
- furosemid 40mg/40ml FR 3 ml/h kontinuálně.,
- heparin 400j/h ,
- digoxin 0,25mg i.v. bolus ,
- paracetamol 1g i.v. infuze 30 minut.

- ***per ós léčba:***

- acetylsalicylová kyselina 100mg
- clopidogrel 75mg
- pantoprazol 40mg
- atorvastatin 20mg
- bisoprolol 2,5mg

DYNAMIKA BIOCHEMICKÝCH MARKEROV

- troponin-C ...3,320...3,370...4,410...
- CK13,02 ...60,40...40,45...35,83...39,31...
- CK-MB ...2,69...10,99...7,71...2,15...
- ADP TEST 815 AU/min;
- ANTITROMBIN III nenabrán
- anti-Xa 0,58 IU/mL
- digoxin_hladina ...1,63...1,99... nmol/L
- CRP 3,5...40,3... ?

VÝSLEDNÁ FARMAKOTERAPIE

- amoxicillin/klavulonát 1,2 g i.v. 3x denně
- acetylsalicylová kyselina 100mg
- ~~clopidogrel~~ (**prasugrel**) ~~75mg~~ 10 mg
- pantoprazol 40mg
- atorvastatin ~~20mg~~(40 mg)
- bisoprolol 2,5mg
- perindopril 5 mg
- duální diuretická terapie, **LMWH**, digoxin(?),
insulin dle glykémie

ĎAKUJEM ZA POZORNOST

milan.juhas@fnusa.cz