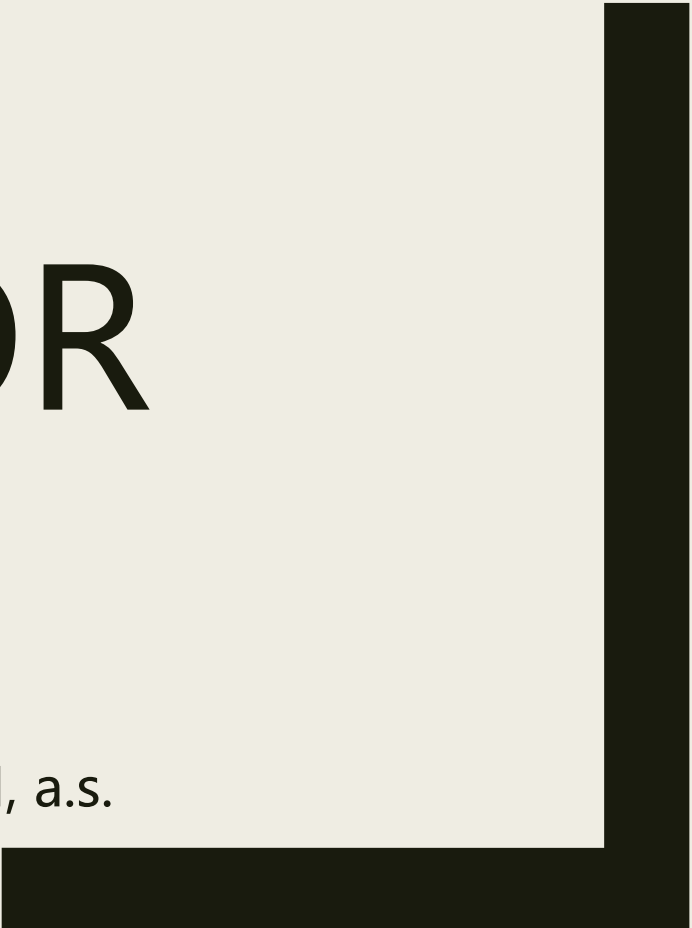




KANGRELOR

Nový „starý“ známy

MUDr. Adriana Fláková
Oddelenie akútnej kardiológie NÚSCH, a.s.



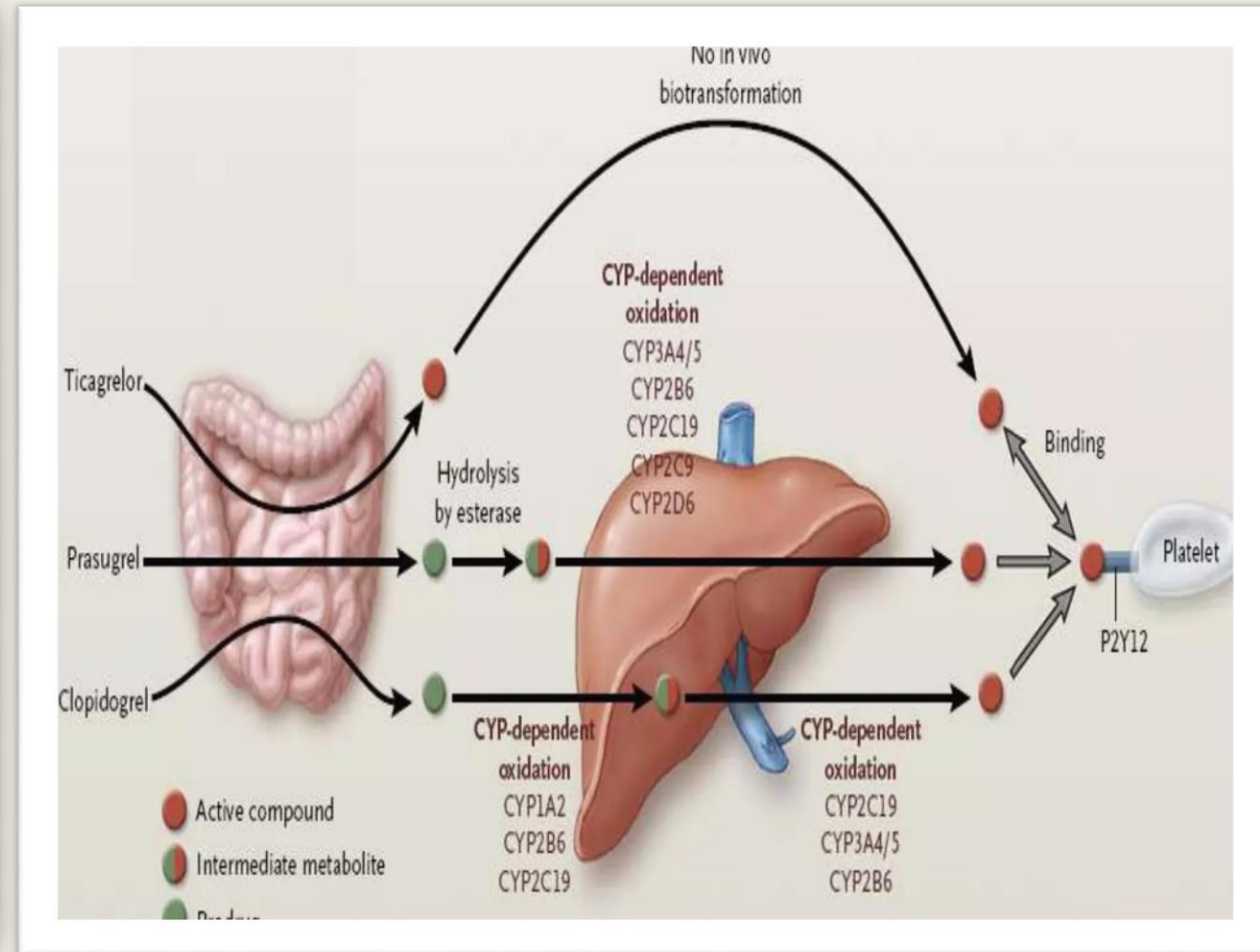
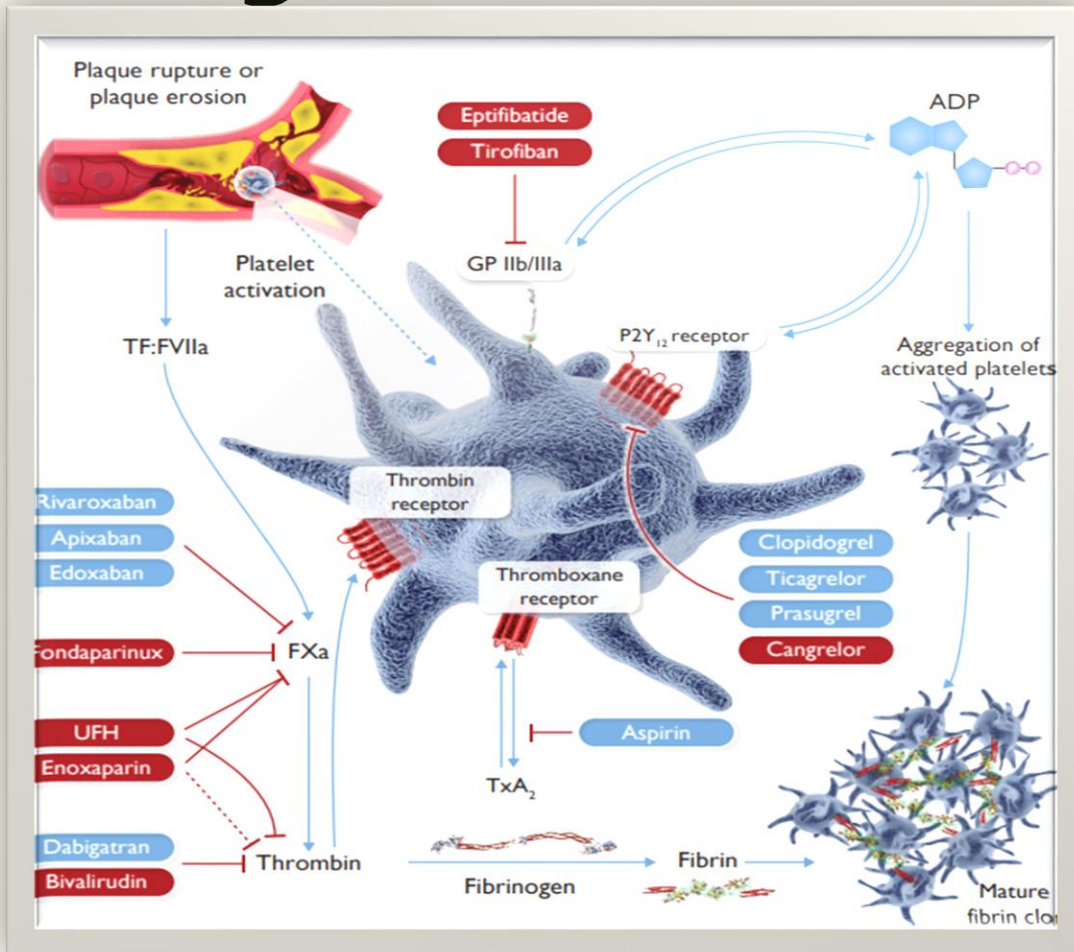
Úvod do problematiky

- ❖ kľúčová úloha doštičkového P2Y12 receptoru v procese aktivácie a agregácie trombocytov

Pri AKS a PKI

- ❖ dôležitosť duálnej doštičkovej inhibície (blokáda P2Y12 v kombinácii s ASA)
- ❖ významné zníženie rizika ischemických príhod v krátkodobom aj dlhodobom horizonte¹
- ❖ 3 (?) dostupné molekuly
 - najdlhšie známy klopidogrel²
 - novšie prasugrel³ a tikagrelor⁴
 - ale myslieť i na kangrelor⁵

Biotransformácia a mechanizmus pôsobenia klopidogrelu, prasugrelu a tikagreloru



Základné charakteristiky kangreloru

- ❖ jediný **parenterálny** antagonist doštičkových P2Y₁₂ receptorov
- ❖ **rýchla, reverzibilná väzba** s inhibíciou agregability trombocytov viac ako 90%
(non-thienopyridínový analóg ADP, nie je závislý od cytochrómov P450)
- ❖ **rýchly** nástup účinku a **silný** inhibičný efekt
 - po podaní bolusovej dávky okamžite
 - pretrvávajúci efekt inhibície kontinuálnou infúziou
- ❖ **krátky polčas rozpadu** (3 až 6 minút)
 - s úplnou reštitúciou funkcie Tr do 60-90 minút od ukončenia infúzie
- ❖ eliminácia nie je ovplyvnená pohlavím, vekom, obličkovým, pečevným ochorením
- ❖ bez interakcie s ostatnou konkomitantnou liečbou (UHF, LMWH, GPI, DTI...)

Indikácia (SPC)

Indikovaný spolu s ASA za účelom zníženia výskytu trombotických KV príhod u dospelých pacientov s ICHS podstupujúcich PKI

bez predliečenia perorálnym P2Y12 inhibítorom a v prípade, že perorálna liečba inhibítorom P2Y12 nie je možná alebo žiadaná¹

- UPV², porucha vedomia³, stavy po resuscitácii⁴
- kardiogénny šok⁴
- parenterálne podanie morfínu^{5,6}, zhoršenie motility žalúdka⁷
- nauzea, vracanie a limitovaná absorpcia GITom⁷
- riziko neplánovanej kardiochirurgickej liečby

Dávkovanie

- ❖ iniciálne bolusová rýchla intravenózna infúzia v dávke 30 mikrogramov/kg
- ❖ bezprostredne nasledujúca kontinuálna infúzia 4mikrogramy/kg/min
- ❖ začať pred PKI a podávať počas procedúry
- ❖ celková dĺžka trvania min 2 hod a max 4 hod.
(prísne minimálne celý čas trvania PKI)
- ❖ následne prechod na perorálnu formu inhibítora P2Y12
- ❖ štandardné podanie heparínu

Prechod na per os liečbu:

- ❖ pre silnú väzbu kangreloru na receptor P2Y12 a neschopnosť tienopyridínov viazať sa na tento receptor pri vysokých koncentráciách kangreloru
 - klopidogrel podať bezprostredne po ukončení kontinuálnej infúzie
 - prasugrel a tikagrelor 30 min pred ukončením resp. v čase ukončenia infúzie

Nežiadúce účinky

❖ Krvácanie

Závažné/nezávažné

1,5-2 x častejšie oproti klopidogrelu (ICH 0,07%, tamponáda 0,12%)

Najčastejšie viazané k prístupovému miestu

Do 48hod/30dní

❖ Dyspnoe

❖ Počas podávania

❖ 1,3% pacientov (klopidogrel 0,4%)

Kontraindikácie

- ❖ Aktívne krvácanie
- ❖ Zvýšené riziko krvácania pri poruchách hemostázy
- ❖ Nedávny väčší zákrok alebo trauma
- ❖ Ťažká nekontrolovaná hypertenzia
- ❖ Akákoľvek cievna mozgová príhoda/TIA v anamnéze
- ❖ Precitlivenosť (alergia)

Použitie kangreloru v klinických štúdiách

Program „CHAMPION“ (PKI, PLATFORM, PHOENIX)¹

- ❖ Kangrelor redukoval mieru MACE s nesignifikantným navýšením krvácania
 - naprieč spektrom pacientov s KACH (so stabilnou formou i AKS)
 - väčší benefit u pacientov podstupujúcich PKI s komplexnými léziami
- ❖ metaanalýza potvrdila účinnosť v zmysle zníženia výskytu celkovej mortality, IM, ischémiou podmienenej rePKI, resp. in stent trombózy

BRIDGE štúdia

- ❖ pacienti s AKS alebo nedávno implantovaným koronárnym stentom s potrebou akútneho CABG (alebo inej veľkej operácie)
- ❖ použitie kangreloru ako premostujúcej liečby **NIE JE** schválená indikácia
- ❖ sú indície, že sa takto používa v bežnej klinickej praxi
- ❖ tento postup odporúčaný v niekoľkých konsenzoch odborníkov
- ❖ optimálne dávkovanie 0,75 mikrogramov/kg/min v trvaní (podľa štúdií) od 48hod do 7dní počas wash-out perody perorálnych inhibítorov P2Y12 s ukončením 1-6hod pred OP ¹

CANTIC štúdia

- ❖ farmakodynamická štúdia efektu kangrelor vs. placebo u pacientov podstupujúcich PKI liečených loading dose 180mg drveného tikagreloru
- ❖ dokázala rýchly, silný a pretrvávajúci efekt inhibície agregability trombocytov kangreloru
- ❖ významná klinická implikácia u pacientov dostávajúcich opiody, čo vedie k oneskoreniu účinku orálnych P2Y12 inhibítorov
- ❖ bez interakcie s podávaným tikagrelorom súbežne s iniciovanou infúziou
- ❖ efektívna stratégia k premosteniu medzery v inhibícii trombocytov pri perorálnom podaní

FABOLUS-FASTER

- ❖ porovnanie účinnosti kangreloru, tirofibanu a žuvacieho resp. integrálneho prasugrelu
- ❖ zaradení pacienti s STEMI
- ❖ testované 3 hypotézy
- ❖ noninferiorita kangreloru oproti tirofibanu **NEPOTVRDENÉ**
- ❖ superiorita kangreloru a tirofibanu oproti žuvaciemu prasugrelu
POTVRDENÉ
- ❖ superiorita žuvacieho prasugrelu vs. integrálna forma **???**
 - žuvací prasugrel dosiahol vyššie hodnoty aktívneho metabolitu v čase
 - bez významnejšej inhibície trombocytov oproti integrálnej tablete

Prebiehajúce štúdie

- ❖ Náhľad na použitie kangreloru u pacientov podstupujúcich PKI
 - ❖ CAMEO¹
 - ❖ Optimálna inhibícia trombocytov v skorej fáze MI pred koronárnou angiografiou
- ❖ Nové dáta o prechode na perorálnu liečbu inhibítorov P2Y12 receptorov
 - ❖ MARS² + MONET BRIDGE³
 - ❖ Bezpečnosť a účinnosť predĺženej liečby kangrelorom u pacientov s potrebou vynechania liečby perorálnymi inhibítormi P2Y12 podstupujúcich chirurgiu
- ❖ Liečba pacientov v emergentných situáciách (OHCA, kardiogénny šok)
 - ❖ CANGRELOR OHCA⁴ + DAPT-SHOCK –AMI⁵
 - ❖ Účinnosť kangreloru vs tikagrelor
- ❖ Liečba pacientov predliečených perorálnou protidoštičkovou liečbou a prítomným angiografickým nálezom vyžadujúcim prídavnú protidoštičkovú liečbu
 - ❖ ARCANGELO STUDY⁶
 - ❖ Prechod na perorálnu liečbu u pacientov s ST a nonSTE AKS liečených kangrelorom

Aktuálne odporúčania ESC

2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndroms

P2Y₁₂ receptor inhibitors (oral or i.v.)

Clopidogrel	LD of 300–600 mg orally, followed by an MD of 75 mg o.d.; no specific dose adjustment in CKD patients. Fibrinolysis: at the time of fibrinolysis an initial dose of 300 mg (75 mg for patients older than 75 years of age).
Prasugrel	LD of 60 mg orally, followed by an MD of 10 mg o.d. In patients with body weight <60 kg, an MD of 5 mg o.d. is recommended. In patients aged ≥75 years, prasugrel should be used with caution, but a MD of 5 mg o.d. should be used if treatment is deemed necessary. No specific dose adjustment in CKD patients. Prior stroke is a contraindication for prasugrel.
Ticagrelor	LD of 180 mg orally, followed by an MD of 90 mg b.i.d.; no specific dose adjustment in CKD patients.
Cangrelor	Bolus of 30 mcg/kg i.v. followed by 4 mcg/kg/min infusion for at least 2 h or the duration of the procedure (whichever is longer). In the transition from cangrelor to a thienopyridine, the thienopyridine should be administered immediately after discontinuation of cangrelor with an LD (clopidogrel 600 mg or prasugrel 60 mg); to avoid a potential DDI, prasugrel may also be administered 30 min before the cangrelor infusion is stopped. Ticagrelor (LD 180 mg) should be administered at the time of PCI to minimize the potential gap in platelet inhibition during the transition phase.

2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndroms

In P2Y₁₂ receptor inhibitor-naïve patients
undergoing PCI, cangrelor may be considered. ^{251–254}

IIb

A

Záver

- ❖ **Kangrelor** účinný a bezpečný parenterálny blokátor P2Y₁₂ receptora
- ❖ Nová možnosť duálnej inhibície trombocytov u pacientov bez možnosti per os príjmu (s rizikom neúčinnosti per os liečby)
- ❖ Hlavne pacienti s AKS alebo pacienti s potrebou rýchleho dosiahnutia účinnej inhibície agregability trombocytov pri PKI
- ❖ Rýchly nástup a rýchle ukončenie pôsobenia naznačujú možnosť „bridge“ použitia pri potrebe chirurgickej liečby či vysokom riziku krvácania (zatiaľ nie v SPC !)

Ďakujem za pozornosť