



Антитромботическая поддержка чрескожного коронарного вмешательства у больных фибрилляцией предсердий

Проф. Е.П.Панченко
Институт клинической кардиологии
им. А.Л.Мясникова
ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ
Москва
28 сентября 2018г.

Информация о потенциальном конфликте интересов

Клинические
исследования:

Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer
Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo
Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK

Лектор:

SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim,
Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly,
AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, ASPEN

Член научного
(консультативного) совета:

SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer
Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly;
MEDICINES

Сочетание ФП и ИБС (масштаб проблемы)

- Связь с возрастом
 - Общие ФР

1. 1-2% популяции = 20 млн. человек имеют ФП¹⁻²
2. Из них около 80% = 16 млн. нуждаются в приёме АКГ¹⁻²
3. Из них 20-45% = 4,8 млн. имеют ИБС¹⁻²
4. Из них у 20-25% = 1-2 млн. может быть выполнено ЧКВ³⁻⁴

1. The AFFIRM Investigators. *Am Heart J* 2002;143:991–1001;
2. Carpodanno D *et al*, *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:113–124;
3. KraleV S *et al*, *PLoS One* 2011;6:e24964;
4. Bahit MC *et al*, *Int J Cardiol* 2013;170:215–220

Обе патологии требуют АТТ

Острый коронарный синдром

- Аспирин (навсегда)
- Ингибитор P_2U_{12} рецептора:
клопидогрел,
празугрел, тикагрелор
(на 12 месяцев)

Два антиагреганта

Фибрилляция предсердий

- Варфарин
- Дабигатран
- Ривароксабан
- Апиксабан
- Аспирин
- Аспирин+клопидогрел

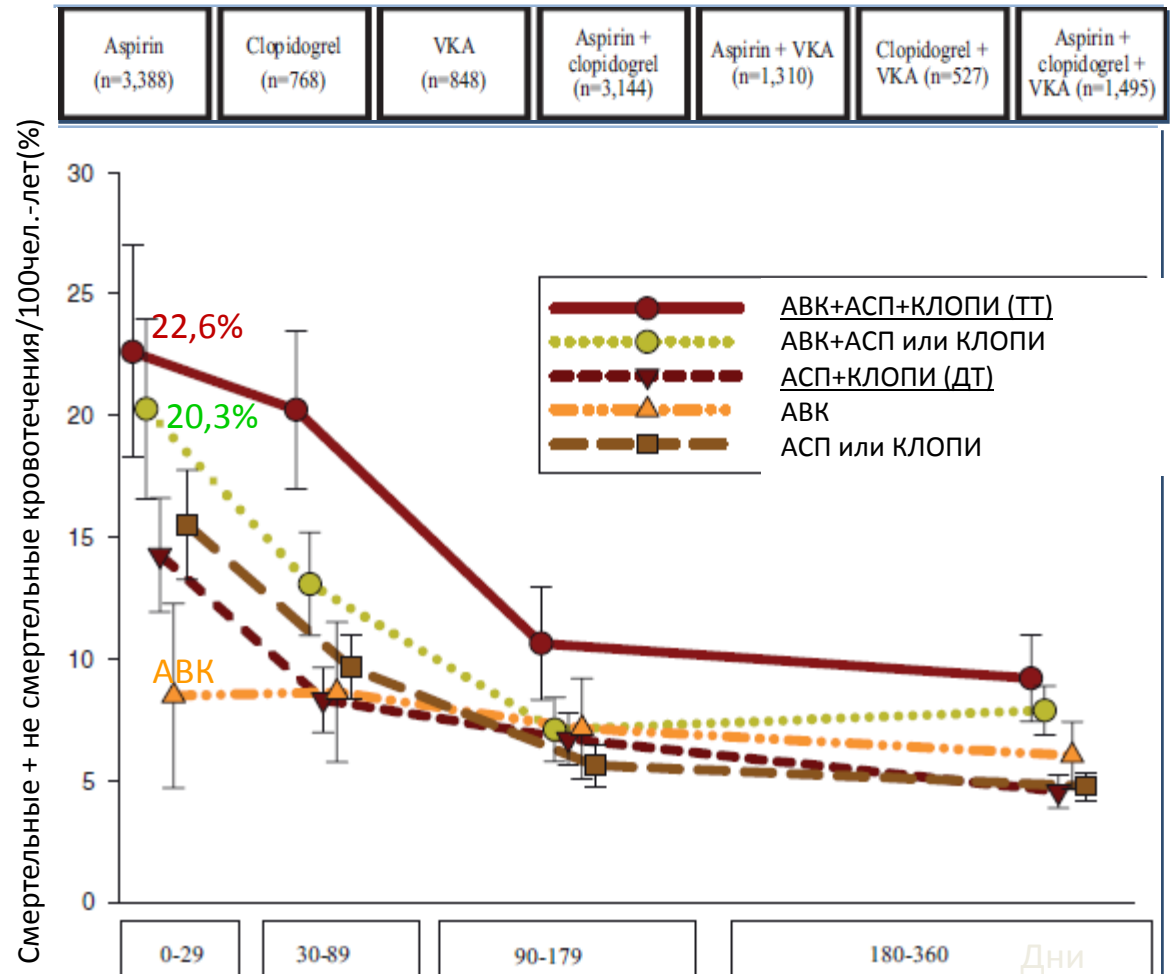
Антикоагулянт

Кровотечения у больных с ФП на двойной и тройной антитромботической терапии (Датский регистр)

- 11480 больных ФП, перенесшие ИМ или ЧКВ
- 2000-2009гг.
- Ср. возраст-75,6 лет
- муж. -60,9%

ОР кровотечений

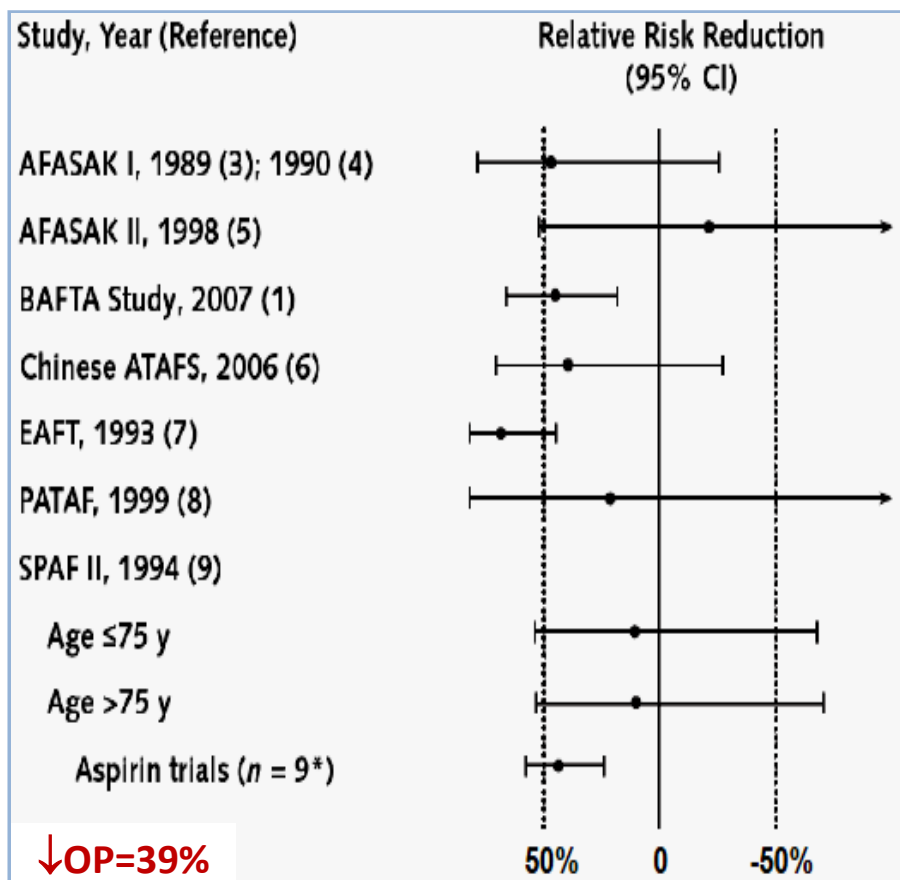
	1-3 мес.	4-12 мес.
ABK+АСП+КЛОПИ vs АСП+КЛОПИ	1,47	1,36



- 1. Чтобы уменьшить частоту кровотечений нужно уменьшить количество антитромботических препаратов**
- 2. Почему отказались от аспирина для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий?**

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФП

ВАРФАРИН ЛУЧШЕ АСПИРИНА



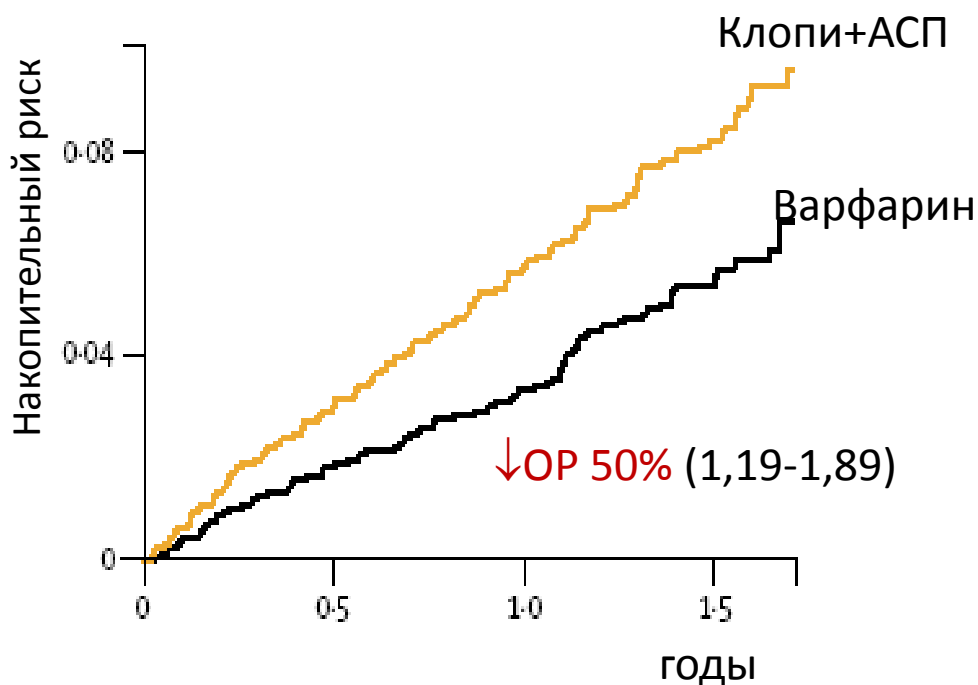
ВАРФ лучше Варф хуже

- Адекватная терапия АВК на 39% эффективнее аспирин
- При отдельном анализе больных ФП с высоким риском ИИ (>6% в год)
↓ ОР инсульта на варфарине против аспирин - 50%

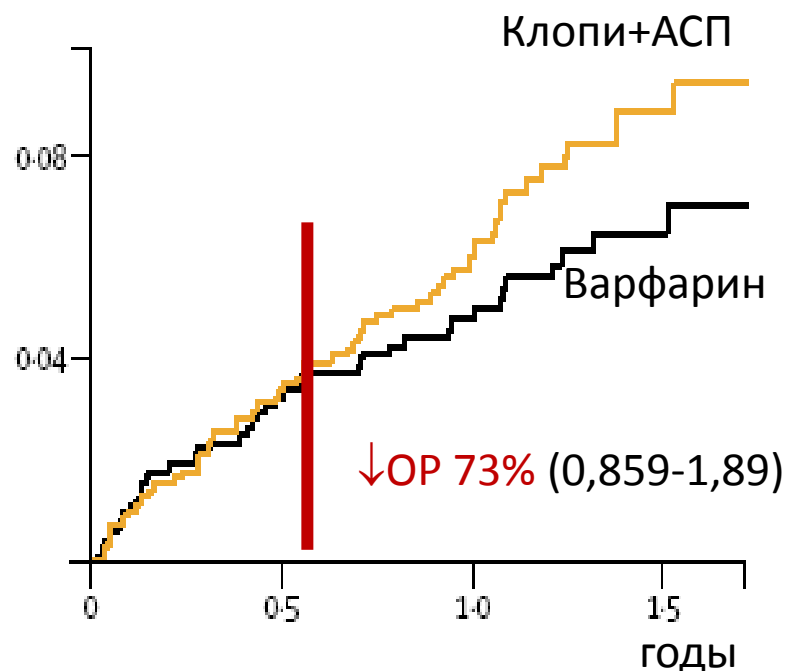
ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФП

Варфарин лучше АСП+КЛОПИ

ИНСУЛЬТ + ТЭ +ИМ +ССС



С опытом приёма варфарина

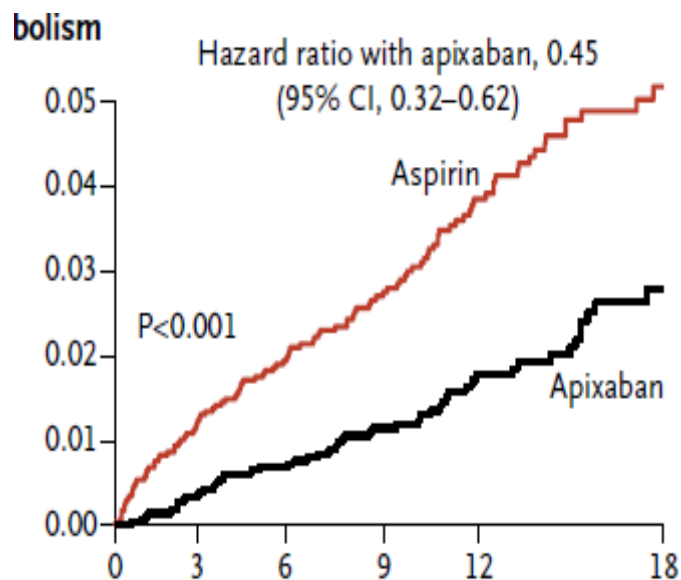


Без опыта приёма варфарина

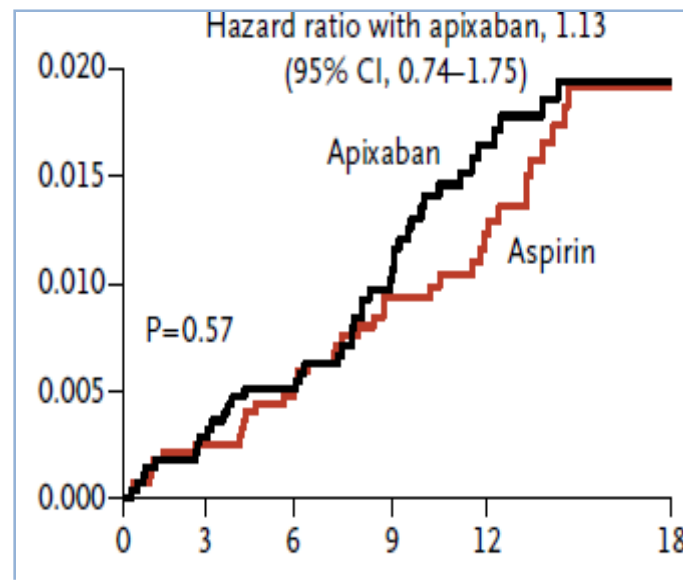
Апиксабан эффективнее аспирин при профилактике инсульта у больных ФП

Первичная конечная точка:

Σ : ИНСУЛЬТ + СТЭ



Большие кровотечения



Исследование AVERROES

- Антитромбоцитарные препараты уступают по эффективности антикоагулянтам в отношении профилактики инсульта у больных ФП



Рекомендация	Класс	Уровень
Антитромбоцитарные препараты не рекомендованы для профилактики инсульта , не смотря на имеющийся риск инсульта	III	A

2. Почему отказались от антикоагулянтов у больных, переживших ОКС и ЧКВ?

Варфарин у больных, перенесших ОКС Консервативное лечение в «доклопидогреловую эру»

Добавление Варфарина (МНО 2,0-2,5) к Аспирину 80 мг

- ↓ частоту сердечно-сосудистых эпизодов
- (*ASPECT-2, OASIS-2, WARIS-II*),
- ↓ риск реокклюзий ИСА у больных ИМ после тромболизиса
- (*APRICOT-2*)
- не ↑ частоты “больших” геморрагий (*ASPECT-2, OASIS-2*)

Варфарин (МНО 2,8-3,2) в большей степени, чем Аспирин 80мг

↓ частоту сердечно-сосудистых эпизодов (*ASPECT-2, WARIS-II*)

	WARIS II	WARIS II	WARIS II	CURE
Большие кровотечения	Aspirin	Aspirin + Warfarin (МНО2,2)	Warfarin (МНО 2,8)	Aspirin + Clopidogrel
	0,15% в год	0,52% в год	0,58% в год	3,6% за 9 мес.

Аспирин + Варфарин хуже, чем Аспирин + Тиенопиридин в отношении исходов после ЧКВ*

FANTASTIC, n=485,1998 ЧКВ (срочные и плановые)		ССС/ИМ/ИИ
Асп+ Тикло vs		13,5%
АСП+Варф		21%
Leon et al, 1998, n=1965		ССС/ИМ/ИИ
Асп		3,6%
Асп+Варф		2,7%
Асп+Тикло		0,5%
CLASSICS, n=1020, 2000г.		Нейтро-/тромбоцитопения
Асп+Тикло		9,1%
Асп+Клопи		4,6%

* - стенты первого поколения

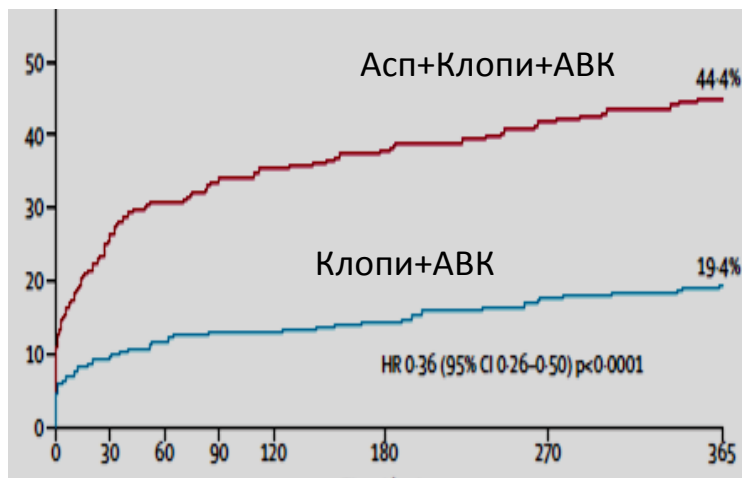
Попытка убрать аспирин у больных ИБС, принимающих АКГ после ЧКВ

АВК+КЛОПИ+АСП vs АВК+ КЛОПИ

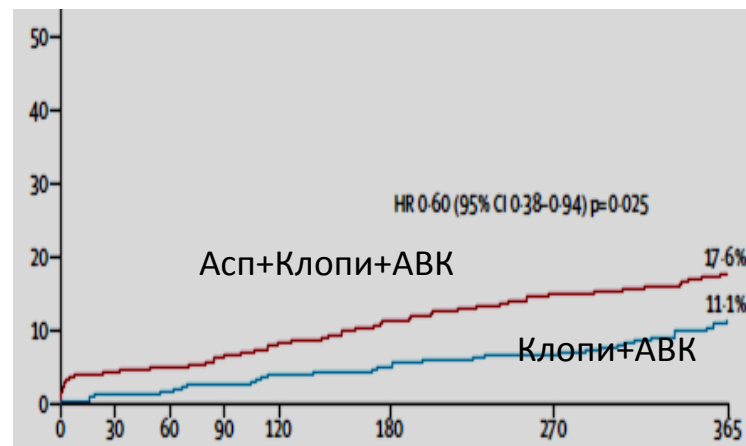
WOEST Клопидогрел +АВК vs Клопидогрел + Аспирин + АВК у больных после ЧКВ

- Открытое, рандомизированное, контролируемое
- 573 больных получающих АВК (ФП-67%, Мех.Клап.-11%, Др.-20%)
- ОКС-25-30%; Исходная ср.ФВ -13-15%; радиальный доступ -25-27%

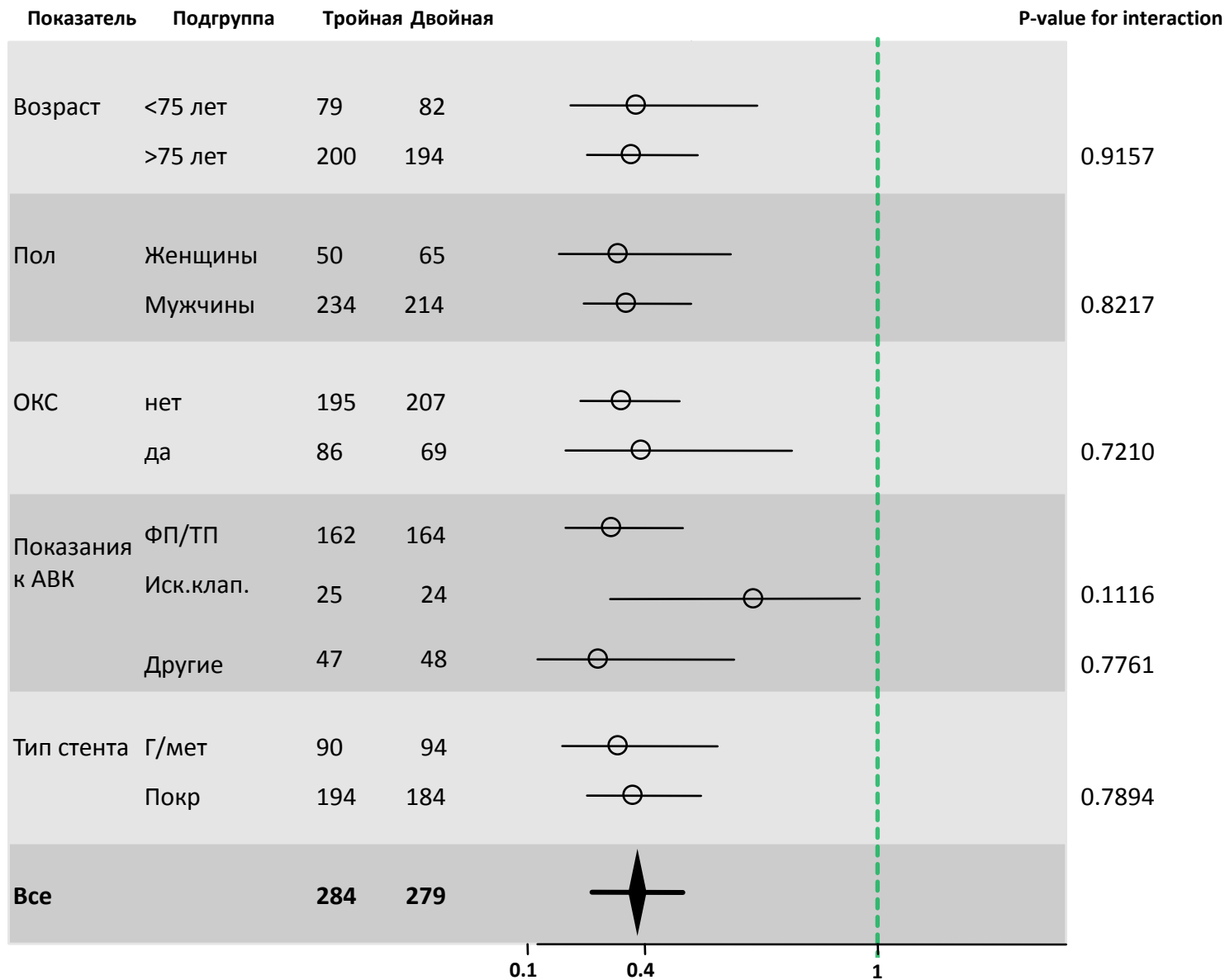
Все кровотечения



Смерть, ИМ, ИИ, ЧКВ/АКШ на ССА, тромбоз стента

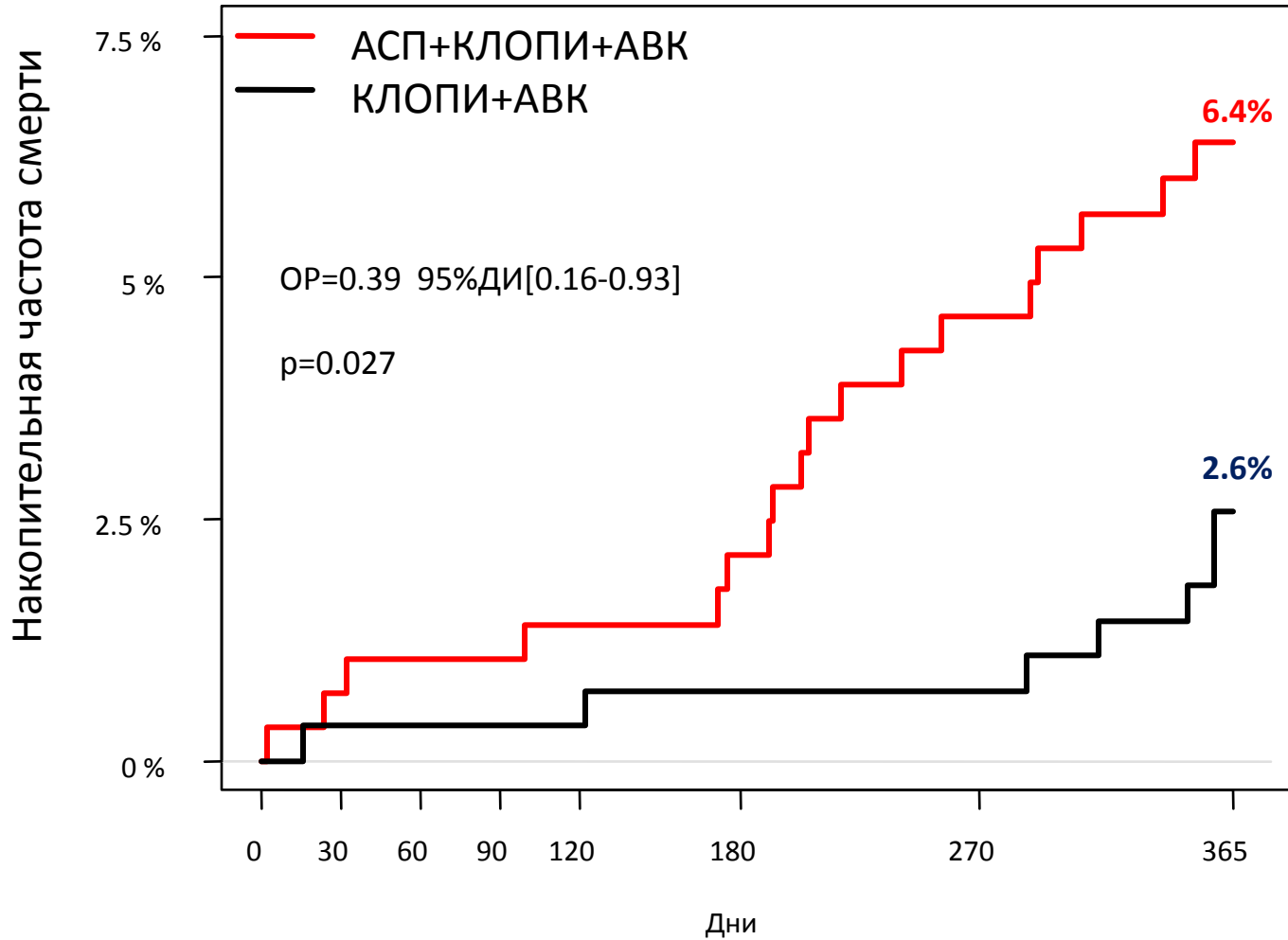


Willem J M Dewilde, Tom Oirbans, Freek W A Verheugt, Johannes C Kelder, Bart J G L De Smet, Jean-Paul Herrman, Tom Adriaenssens, Mathias Vrolix, Antonius A C M Heestermans, Marije M Vis, Jan G P Tijssen, Arnoud W van 't Hof, Jurriën M ten Berg, for the WOEST study investigators



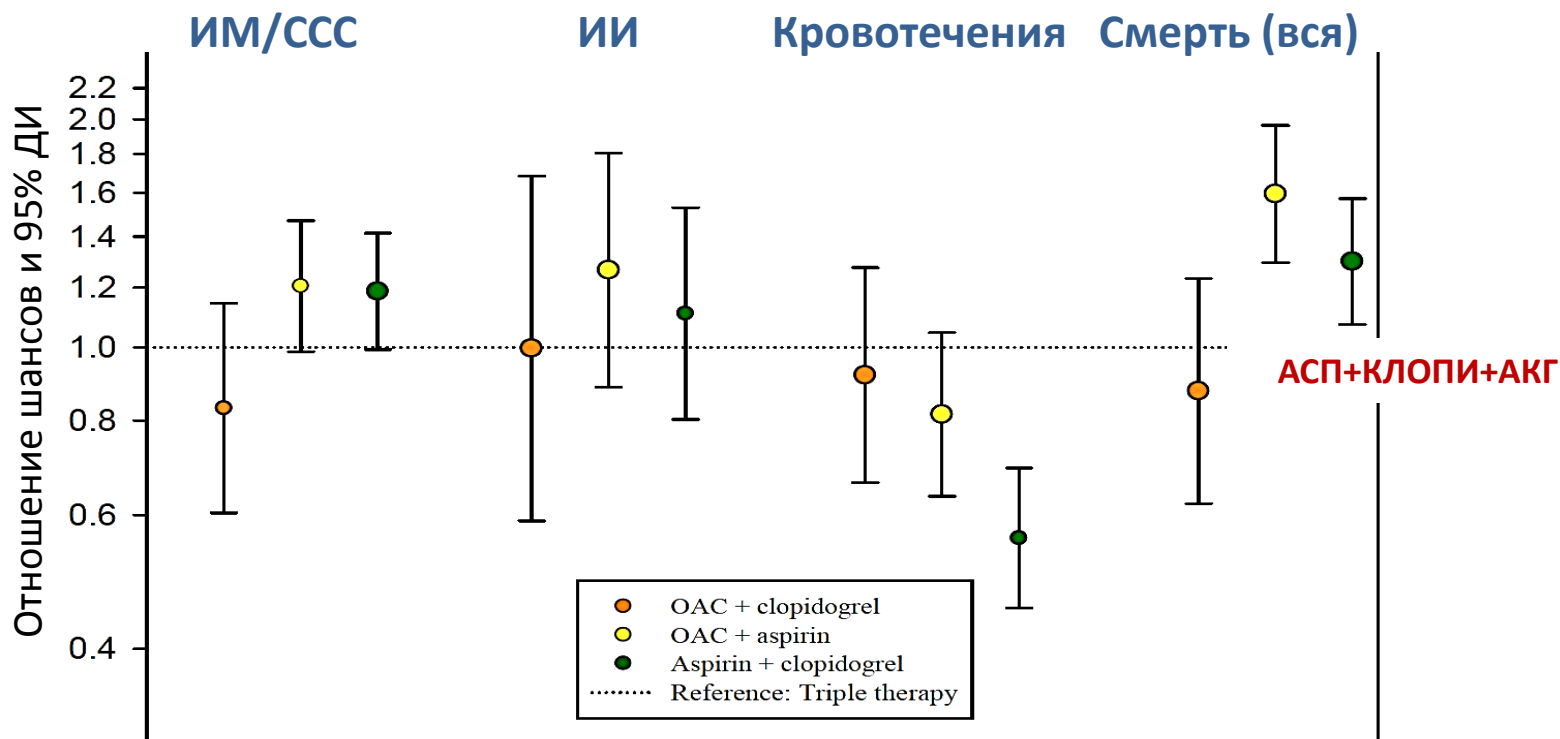
Двойная терапия лучше <=> Тройная терапия лучше

Смерть от всех причин



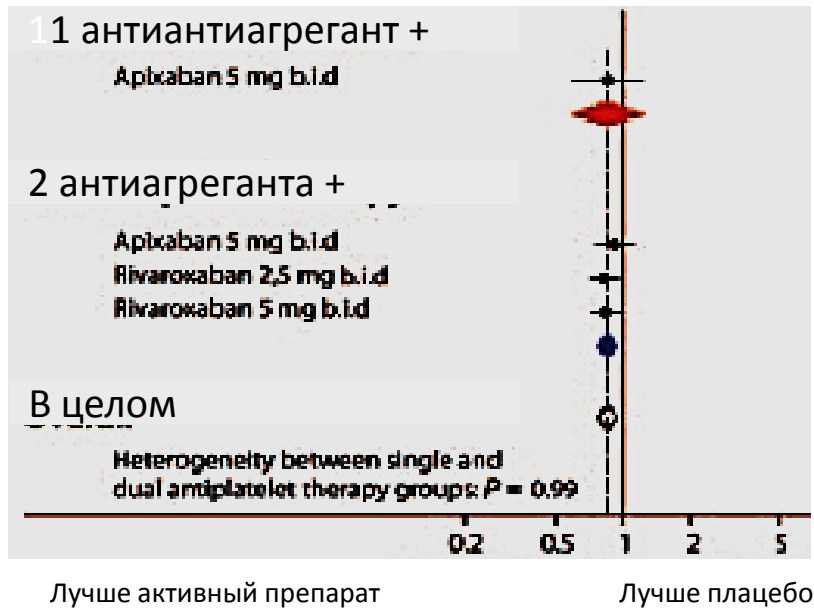
У пациентов ФП, перенесших ИМ+ЧКВ комбинация ПОАКГ+ Клопи, как минимум, не хуже тройной терапии (ПОАКГ+Асп+Клопи) (Датский регистр)

- 12165 больных ФП + ИМ+ЧКВ (2001-2009 гг.)
- 60,7% мужчин, возраст 75,6 лет
- 1 год наблюдения Исходы: ИМ/ССС (18,5%) ; ИИ (5,6%); Кровотечения (6,3%)

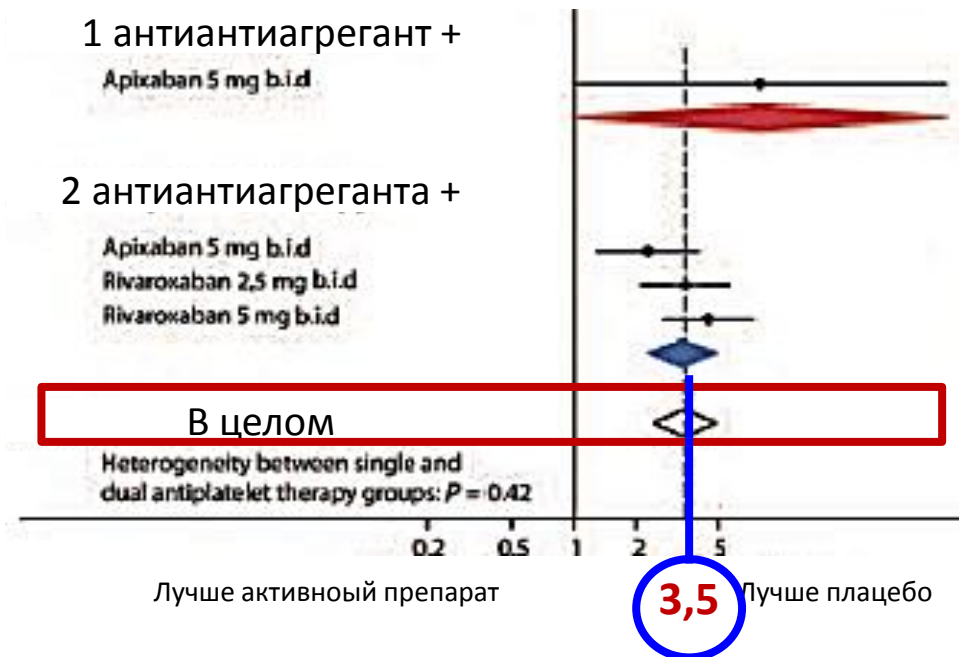


Новые антикоагулянты в составе двойной и тройной АТТ у больных, переживших ОКС

ОР 95% ДИ ССС+ИМ+ИИ



ОР 95% ДИ Б.Кровотечения

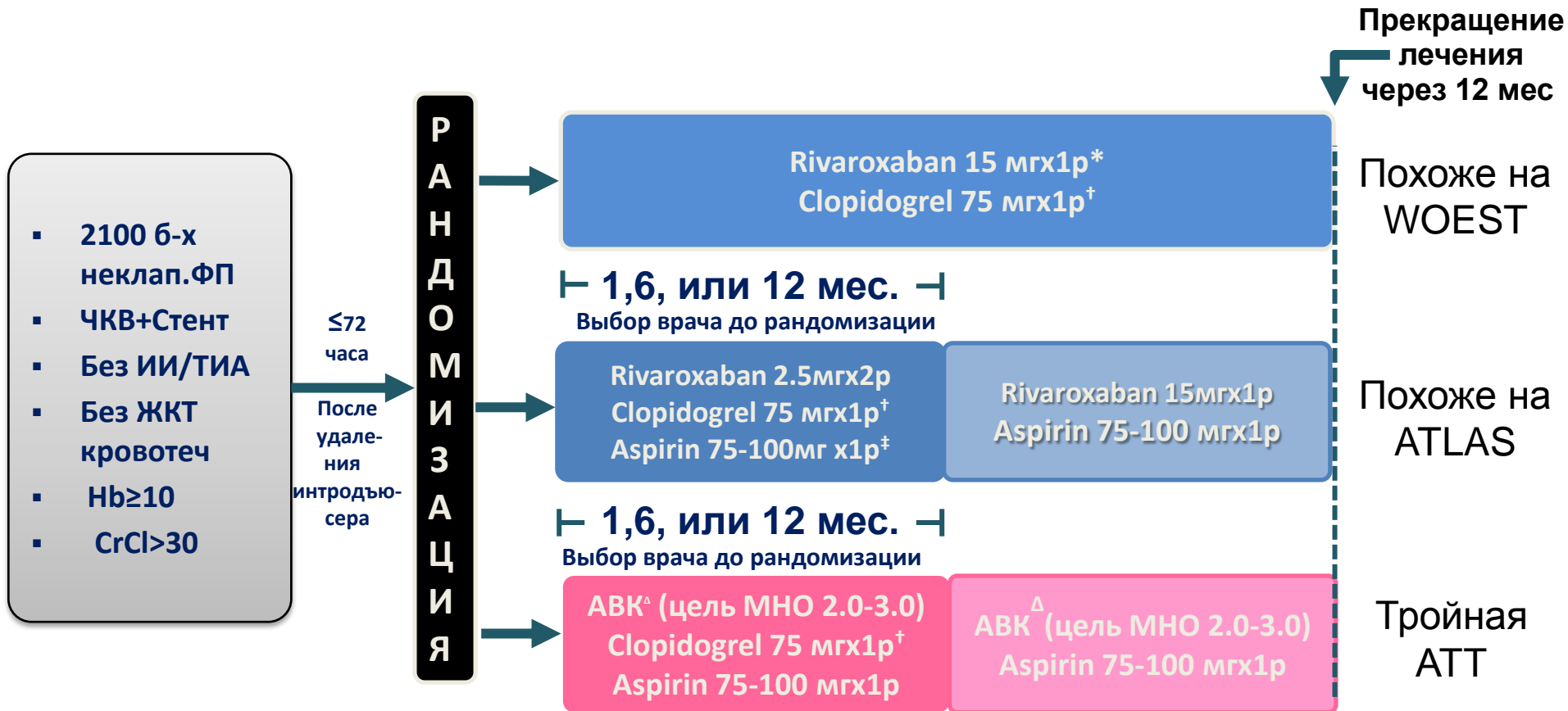


**Попытка убрать аспирин у больных
ИБС, принимающих прямые
пероральные АКГ после ЧКВ**

АВК+КЛОПИ+АСП vs ППАКГ+ КЛОПИ

Дизайн исследования PIONEER AF-PCI

Антитромботическая терапия у больных ИБС+ФП, подвергнутых ЧКВ



Первичная КТ: Большие+ малые+ требующие медицинского внимания ТИМ1 кровотечения

Вторичная КТ: ССС, ИМ, Инсульт (ишемический, геморрагический или неустановленного генеза)

* Доза Ривароксабана снижалась до 10 мг однократно при CrCl от 30 до 50 мл/мин.

[†]Алтернативные ингибиторы P2Y₁₂: празугрель 10 мг однократно или тикагрелор 90 мг x2р.

[‡] Аспирин 75-100 мг/день. ^Δ Открытое назначение АВК

Исходная характеристика больных

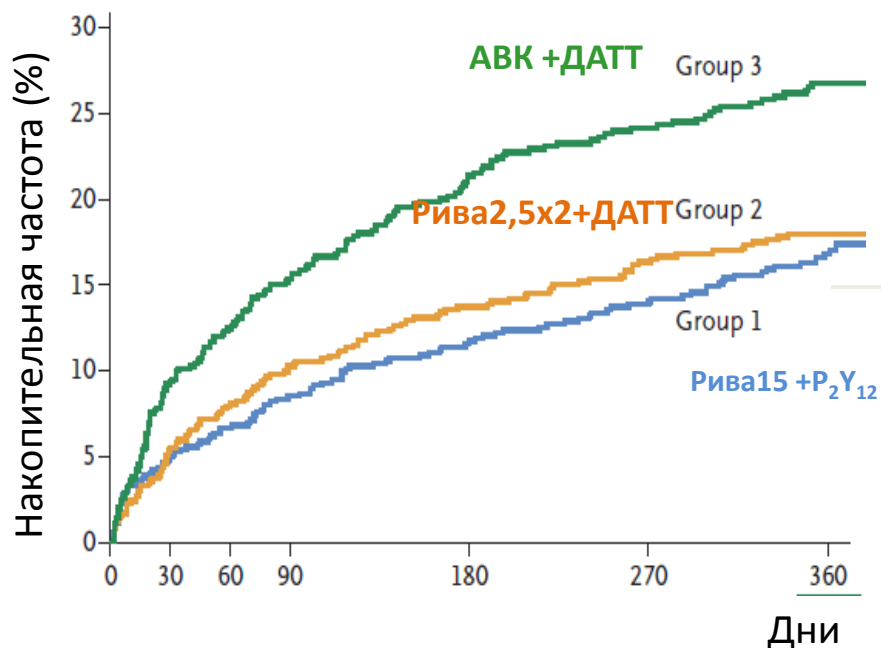
	Riva + P2Y ₁₂ (N=709)	Riva + DAPT (N=709)	VKA + DAPT (N=706)
Возраст, M ± SD	70.4 ± 9.1	70.0 ± 9.1	69.9 ± 8.7
Пол, женщины, n (%)	181 (25.5%)	174 (24.5%)	188 (26.6%)
Диабет, n (%)	204 (28.8%)	199 (28.1%)	221 (31.1%)
Основное заболевание, n (%)			
ИМ без п ST	130 (18.5%)	129 (18.4%)	123 (17.8%)
ИМ с п STI	86 (12.3%)	97 (13.8%)	74 (10.7%)
НС	145 (20.7%)	148 (21.1%)	164 (23.7%)
Стабильная стено	340 (48.5%)	329 (46.8%)	330 (47.8%)
ЛПС, n (%)	464 (65.4%)	471 (66.8%)	468 (66.5%)
Тип ФП, n (%)			
Персистирующая	146 (20.6%)	146 (20.6%)	149 (21.1%)
Постоянная	262 (37.0%)	238 (33.6%)	243 (34.5%)
Парорксизмальная	300 (42.4%)	325 (45.8%)	313 (44.4%)

~50% ОКС

Кровотечения и ишемические исходы у больных ФП, переживших ЧКВ

Накопительные кривые Kaplan-Meier

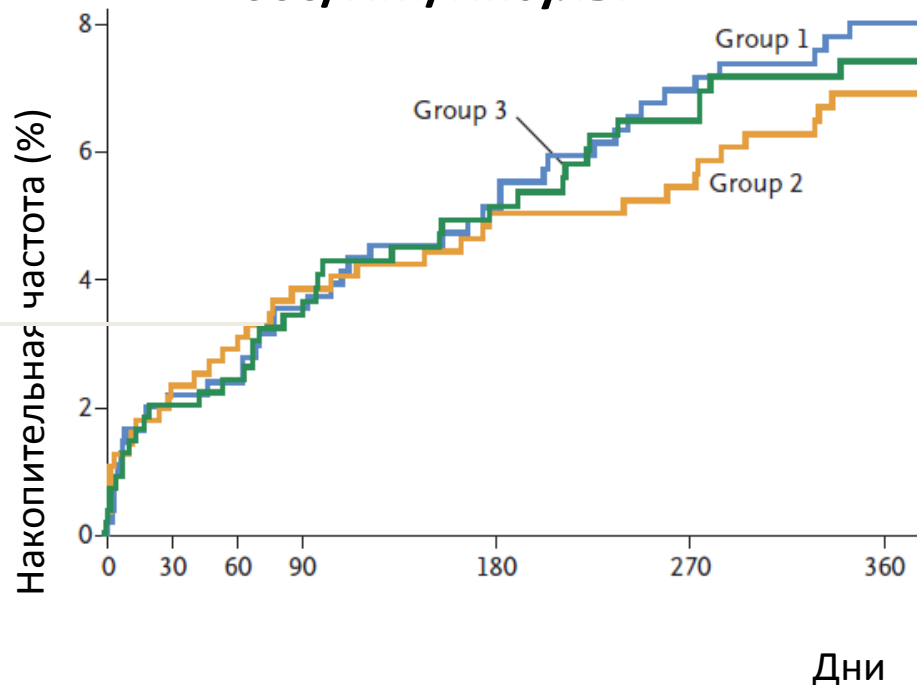
Клинически значимые кровотечения



Рива+P₂Y₁₂ vs ABK +ДАТТ
ОШ=0,59 (95%ДИ 0,47-0,76)
P<0,000013

Рива+ДАТТ vs ABK +ДАТТ
ОШ=0,63 (95%ДИ 0,5-0,8)
P<0,00018

ССС/ИМ/Инсульт



На основании данных исследования PIONEER AF-PCI ривароксабан включен в рекомендации ESC 2017

2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS

The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery

Authors/Task Force Members: Marco Valgimigli* (Chair)

When rivaroxaban is used in combination with aspirin and/or clopidogrel, rivaroxaban 15 mg *q.d.* may be used instead of rivaroxaban 20 mg *q.d.*¹⁹¹

IIb

B

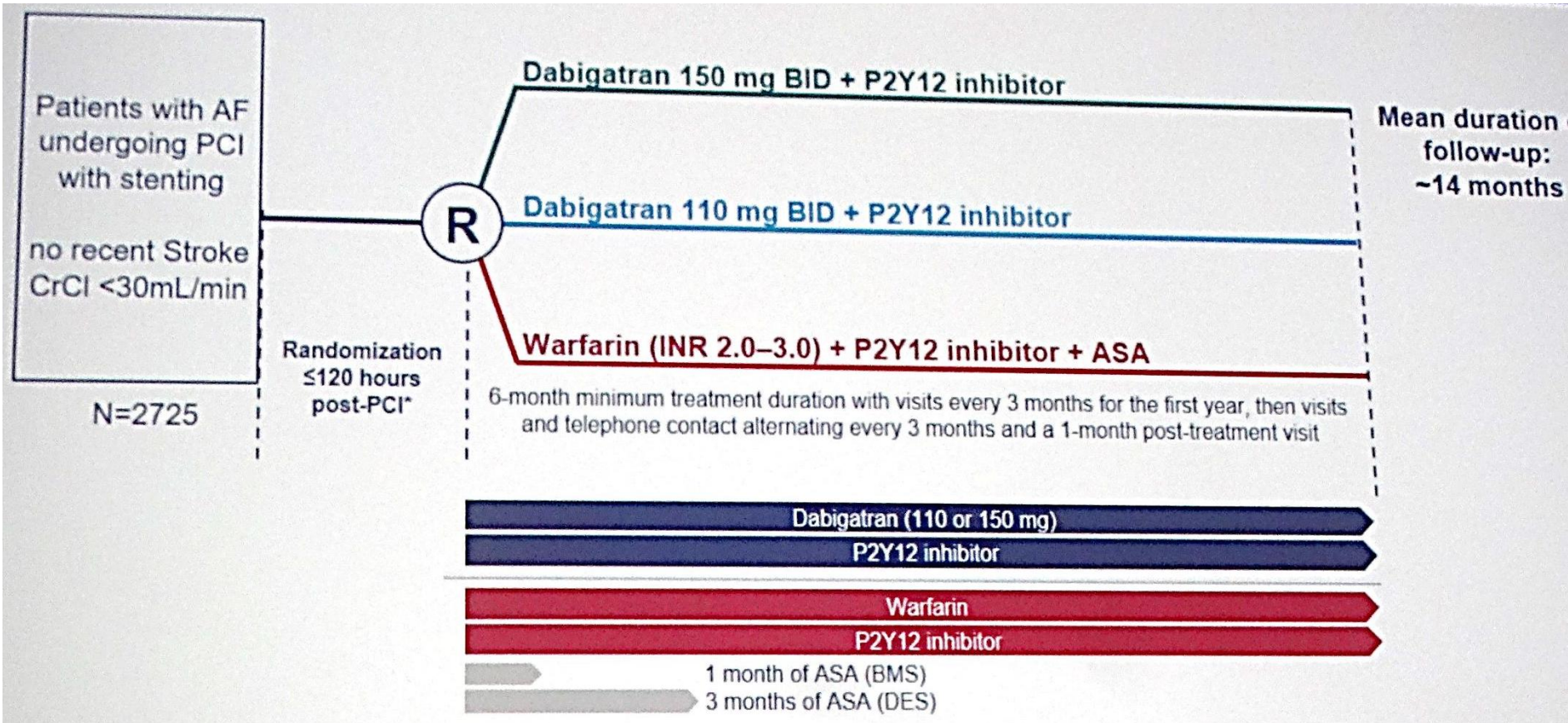
The use of ticagrelor or prasugrel is not recommended as part of triple antithrombotic therapy with aspirin and OAC.

III

C

При применении ривароксабана в комбинации с АСК и/или клопидогрелем, возможно рассмотреть использование ривароксабана в дозе 15 мг вместо дозы 20 мг

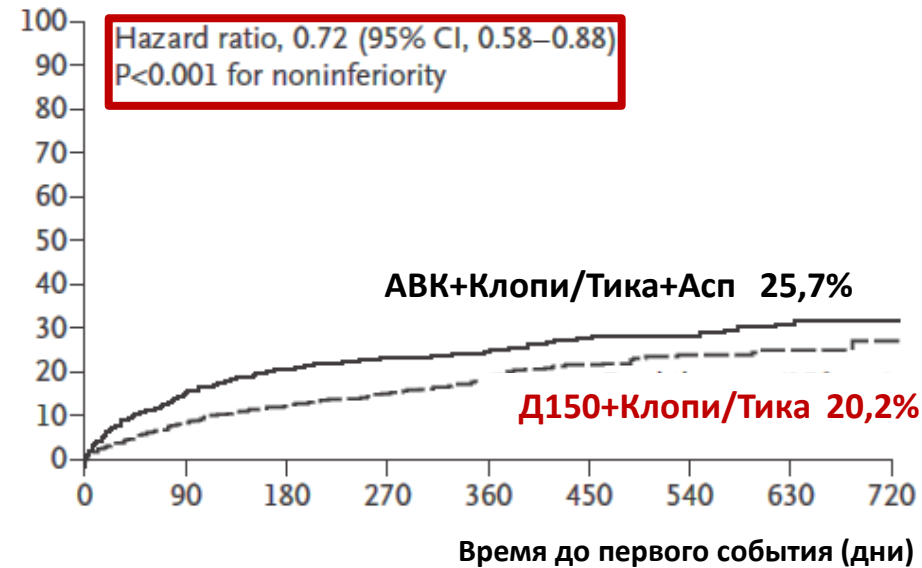
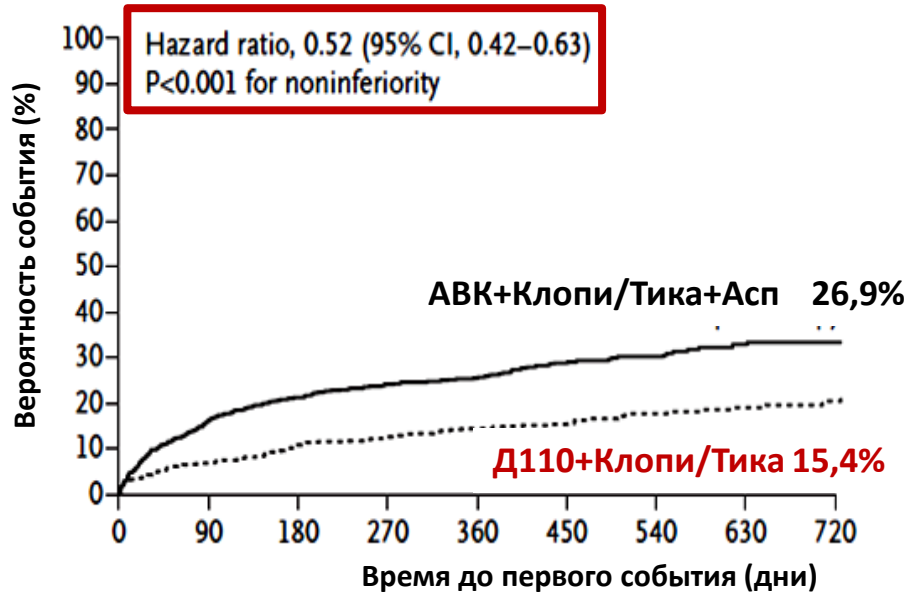
Дабигатран у больных ФП, подвергнутых ЧКВ



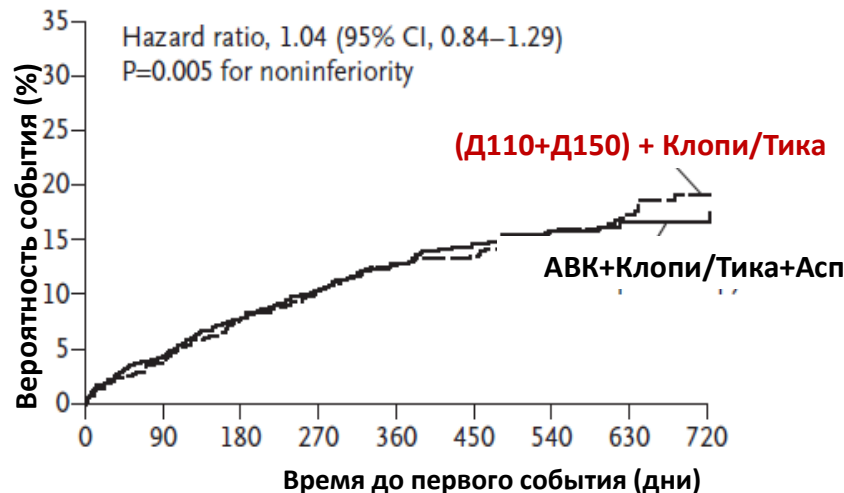
Характеристика пациентов

	Двойная Д-110 n=981	Тройная Варф n=981	Двойная Д-150 n=763
Age — yr	71.5±8.9	71.7±8.9	68.6±7.7
Elderly age group — no. (%)‡	225 (22.9)	225 (22.9)	8 (1.0)
Male sex — no. (%)	728 (74.2)	750 (76.5)	592 (77.6)
Diabetes mellitus — no./total no. (%)	362/981 (36.9)	371/980 (37.9)	260/763 (34.1)
Previous stroke — no./total no. (%)	74/981 (7.5)	100/980 (10.2)	52/763 (6.8)
CHA ₂ DS ₂ -VASC score¶	3.7±1.6	3.8±1.5	3.3±1.5
HAS-BLED score¶¶	2.7±0.7	2.8±0.8	2.6±0.7
Creatinine clearance — ml/min	76.3±28.9	75.4±29.1	83.7±31.0
Previous myocardial infarction — no. (%)	237 (24.2)	268 (27.3)	194 (25.4)
Previous PCI — no./total no. (%)	326/981 (33.2)	347/980 (35.4)	239/763 (31.3)
Previous CABG — no./total no. (%)	97/981 (9.9)	111/980 (11.3)	79/763 (10.4)
Type of atrial fibrillation — no./total no (%)			
Persistent	174/981 (17.7)	178/980 (18.2)	132/763 (17.3)
Permanent	320/981 (32.6)	318/980 (32.4)	250/763 (32.8)
Paroxysmal	487/981 (49.6)	484/980 (49.4)	380/763 (49.8)
Indication for PCI — no. (%)			
Stable angina or positive stress test	433 (44.1)	429 (43.7)	320 (41.9)
Acute coronary syndrome	509 (51.9)	475 (48.4)	391 (51.2)
Staged procedure	156 (15.9)	168 (17.1)	138 (18.1)
Other	43 (4.4)	62 (6.3)	65 (8.5)
Type of stent — no./total no. (%)			
Drug-eluting	804/979 (82.1)	826/976 (84.6)	621/762 (81.5)
Bare-metal	148/979 (15.1)	133/976 (13.6)	123/762 (16.1)

Время до первого большого или клинически значимого кровотечения



Время до первой вторичной конечной точки (ИМ/ИИ/ТЭ/Смерть/ЧКВ/АКШ)



Структура конечных точек эффективности

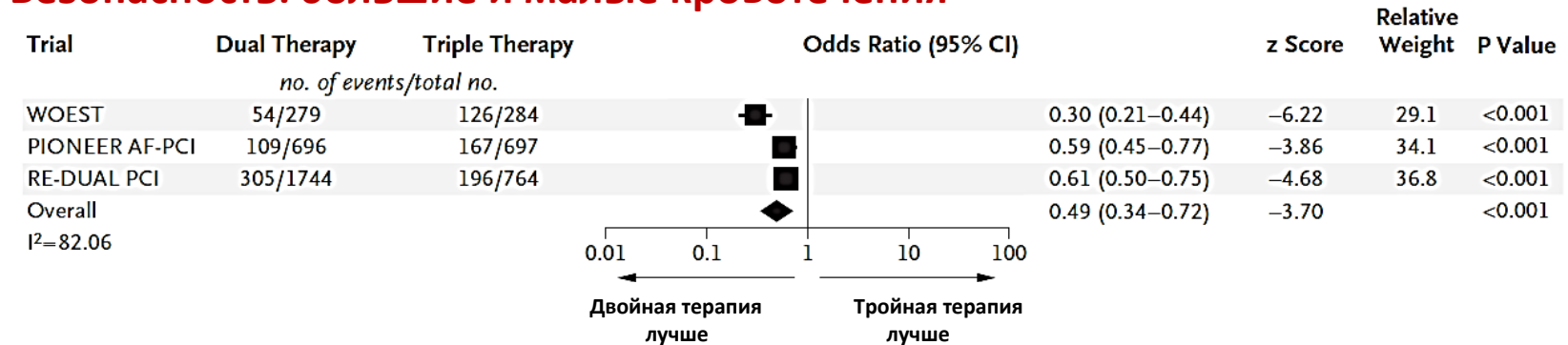
Table 3. Efficacy End Points.*

End Point	Dual Therapy with Dabigatran (Combined) vs. Triple Therapy with Warfarin				Д110 + P ₂ Y ₁₂ vs Асп+Клопи+Варф				Dual Therapy with Dabigatran (150 mg) vs. Triple Therapy with Warfarin			
	Combined Dual-Therapy Groups (N=1744)	Triple-Therapy Group (N=981)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†	Therapy Group (N=981)	Therapy Group (N=981)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†	150-mg Dual-Therapy Group (N=763)	Corresponding Triple-Therapy Group (N=764)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
	no. (%)				no. (%)				no. (%)			
Composite efficacy end point: thromboembolic events, death, or unplanned revascularization	239 (13.7)	131 (13.4)	1.04 (0.84–1.29)	0.74 (0.005 for noninferiority)	149 (15.2)	131 (13.4)	1.13 (0.90–1.43)	0.30	90 (11.8)	98 (12.8)	0.89 (0.67–1.19)	0.44
ТЭ или смерть			1.17 (0.90–1.53)	0.25 (0.11 for noninferiority)	108 (11.0)	83 (8.5)	1.30 (0.98–1.73)	0.07	60 (7.9)	60 (7.9)	0.97 (0.68–1.39)	0.88
Death					55 (5.6)	48 (4.9)	1.12 (0.76–1.65)	0.56	30 (3.9)	35 (4.6)	0.83 (0.51–1.34)	0.44
Инфаркт миокарда					44 (4.5)	29 (3.0)	1.51 (0.94–2.41)	0.09	26 (3.4)	22 (2.9)	1.16 (0.66–2.04)	0.61
Stroke					17 (1.7)	13 (1.3)	1.30 (0.63–2.67)	0.48	9 (1.2)	8 (1.0)	1.09 (0.42–2.83)	0.85
Определённый тромбоз стента					15 (1.5)	8 (0.8)	1.86 (0.79–4.40)	0.15	7 (0.9)	7 (0.9)	0.99 (0.35–2.81)	0.98

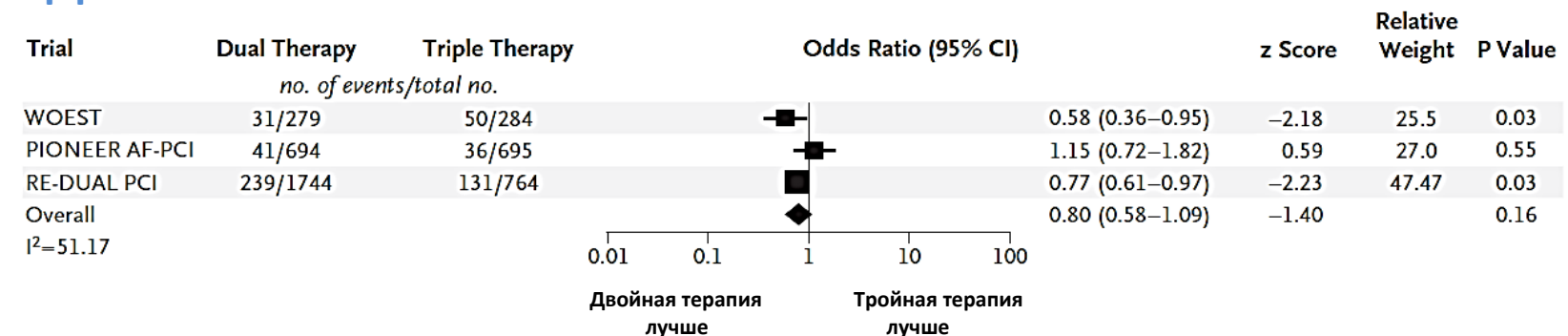
Отказ от аспирина на дозе Даби 110 мг ассоциируется с повышением тромботических событий

Двойная антитромботическая терапия против тройной у больных ФП, перенесших ЧКВ

Безопасность: большие и малые кровотечения



Эффективность: Большие ишемические события*

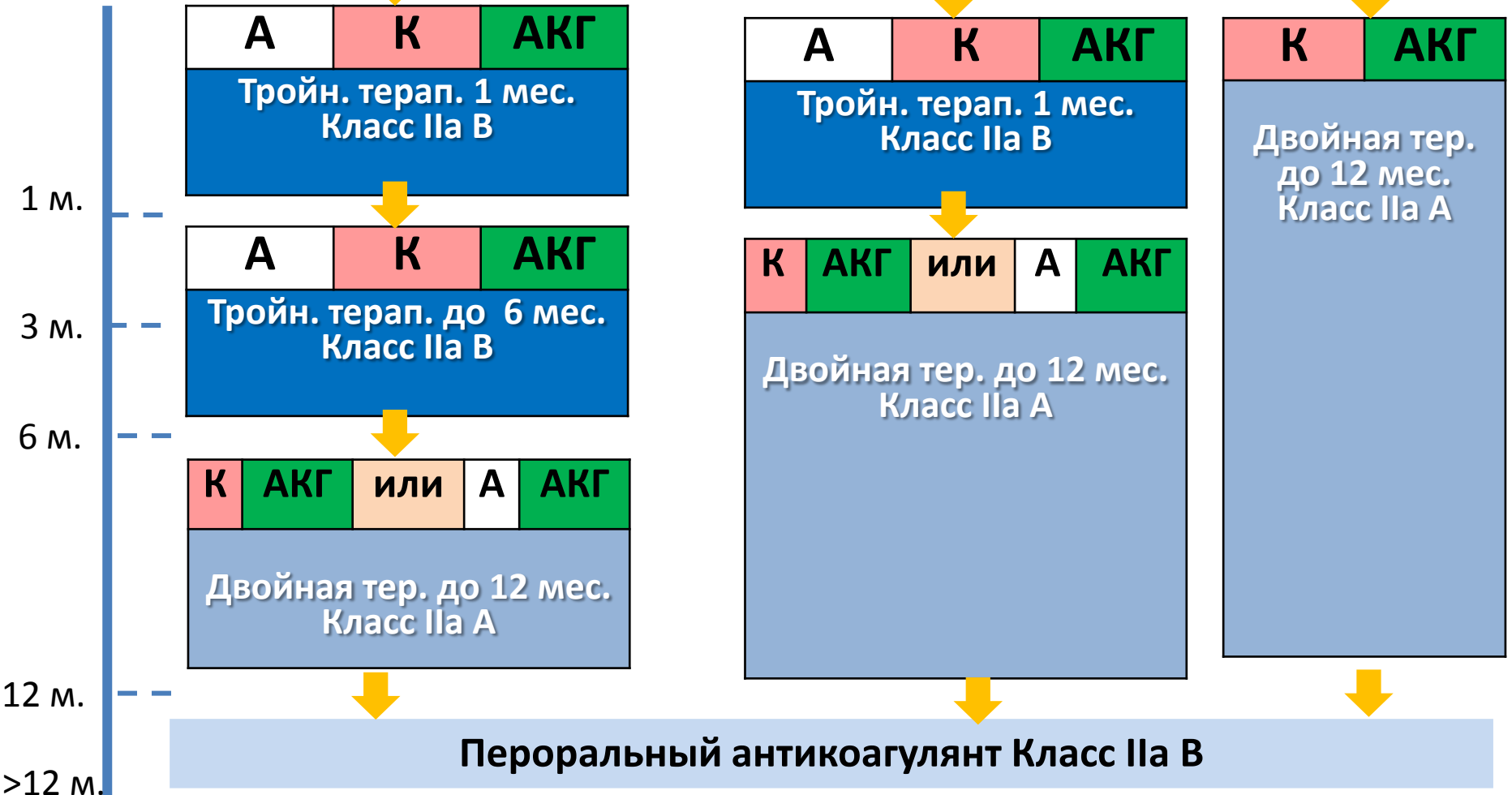


* - Большие ишемические события: WOEST- ССС/ИМ/ИИ/АКШ/ЧКВ/ТрСт;
 PIONEER AF-PCI - ССС/ИМ/ИИ/ТрСт;
 RE-DUAL PCI - ССС/ИМ/ИИ/СЭ/АКШ/ЧКВ

Пациенты, принимающие пероральные АКГ и подвергаемые ЧКВ

Преобладает ишемический риск

Преобладает риск кровотечения



Признаки высокого риска ишемических событий

- Тромбоз стента в анамнезе, возникший на адекватной антитромбоцитарной терапии
- ЧКВ на единственной оставшейся артерии
- Диффузное многососудистое поражение коронарных артерий, особенно при наличии СД
- Хроническая болезнь почек (КлКр < 60 мл/мин)
- Одновременная имплантация ≥ 3 -х стентов
- Одновременное вмешательство на ≥ 3 -х стенозах
- Бифуркационное ЧКВ с имплантацией двух стентов
- Длина стентированных сегментов > 60 мм
- Вмешательство на хронических окклюзиях
- ИМ сп ST в анамнезе

Кому не стоит комбинировать АВК/НОАК с антиагрегантами

- Короткий прогноз жизни
- Активная злокачественная опухоль
- Плохая приверженность к лечению
- Снижение ментальности
- Конечная стадия ХБП
- Старческий возраст
- Геморрагический инсульт/большие кровотечения в анамнезе
- Хроническое злоупотребление алкоголем
- Анемия
- Клинически значимое кровотечение, возникшее на ДААТ

Как избежать кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты?

- Оценивать ишемический и риск кровотечений, используя валидизированные шкалы (CHA₂DS₂-VASc, ABC, HAS-BLED), особое внимание обращать на модифицируемые факторы риска
- Пребывание пациента после ЧКВ на тройной АТТ сделать как можно короче, иметь ввиду вместо неё комбинацию перорального АКГ с клопидогрелом
- Когда нет противопоказаний к ППАКГ использовать их вместо АВК
- При использовании АВК: целевое МНО в нижнем пределе терапевтического диапазона, TTR>65%
- Среди ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов клопидогрел – препарат выбора
- Доза аспирина ≤ 100 мг в день
- Рутинное назначение ИПН

Длительность двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с показаниями к приёму пероральных антикоагулянтов (1)

Рекомендация	Класс	Уровень
Аспирин и клопидорел назначают во время процедуры ЧКВ	I	C
После имплантации любого стента тройную терапию (аспирин+клопидогрел+АКГ) следует иметь в виду в течение 1 мес.	IIa	B
Более длительную тройную терапию (до 6 месяцев) следует рассматривать у больных с высоким ишемическим риском, связанным с ОКС и другими анатомическими или процедурными характеристиками, перевешивающими риск кровотечений	IIa	B
Двойную антитромботическую терапию (АКГ+клопидогрел 75 мг) следует рассматривать в качестве альтернативы тройной терапии в течение первого месяца у больных с риском кровотечения, перевешивающим риск кровотечения	IIa	A
У больных с неклапанной ФП, требующих назначения антагрегантов, ППАКГ предпочтительнее АВК	IIa	A

Длительность двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с показаниями к приёму пероральных антикоагулянтов (2)

Рекомендация	Класс	Уровень
У пациентов с показаниями к приёму АВК в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом, терапию АВК следует тщательно контролировать (МНО в нижнем пределе терапевтического диапазона, TTR>65%)	I	B
Прекращение использования антитромбоцитарных препаратов у больных, принимающих пероральные АКГ следует рассмотреть через 12 месяцев	IIa	B
При использовании ППАКГ в комбинации с аспирином/клопидогрелом у больных с неклапанной ФП следует рассматривать минимальную эффективную дозу в отношении профилактики инсульта, изученную в исследованиях	IIa	C
При использовании ривароксабана в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом доза 15 мг может быть использована вместо дозы 20 мг	IIb	B
При использовании дабигатрана в комбинации с аспирином/ клопидогрелом доза 150 мг возможно предпочтительней дозы 110 мг	IIb	B
Использование празугрела и тикагрелора в составе тройной антитромботической терапии не рекомендовано	III	C

Североамериканский консенсус по антитромботической терапии у больных ФП, подвергаемых ЧКВ



*- при отсутствии противопоказаний ППАКГ предпочтительнее АВК

** - предпочтительней ингибитор P_2Y_{12}

Клопидогрел – препарат выбора, тикагрелор можно иметь в виду при высоком тромботическом и низком рисках кровотечения

Иметь в виду возможность добавить один антиагрегант к антикоагулянту после 12 месяцев при высоком тромботическом и низком рисках кровотечения

Североамериканский консенсус по антитромботической терапии у больных ФП, подвергаемых ЧКВ(1)

- Большинству пациентов ФП и ЧКВ с установкой стента после выписки из стационара может быть назначена двойная терапия: АКГ+антиагрегант
- ППАКГ предпочтительнее АВК
- Дозы ППАКГ должны соответствовать, доказавшим свою эффективность для профилактики инсульта у больных ФП, за исключением изученных в специальных исследованиях (ривароксабан 15 мг, для дабигатрана выбор дозы в 150 мг или 110 мг определяется рисками кровотечения и тромботических осложнений)
- У больных, получающих АВК после ЧКВ резонно продолжить приём, если больной привержен к лечению, не имел кровотечений и МНО находится в терапевтическом диапазоне, рекомендуется нижний предел терапевтического диапазона МНО
- Интенсивность и длительность антитромбоцитарной терапии определяется наличием кровотечений и риском тромботических осложнений
- Устойчивое снижение риска кровотечений на двойной по сравнению с тройной терапией свидетельствует против последней
- Поэтому двойная терапия (АКГ+АНТИАГРЕГАНТ) по умолчанию должна использоваться у большинства больных после выписки из стационара

Североамериканский консенсус по антитромботической терапии у больных ФП, подвергаемых ЧКВ (2)

- Антиагрегантом выбора является – ингибитор P_2Y_{12}
- **Клопидогрел – препарат выбора**, у ряда больных с высоким риском тромботических и низким риском геморрагических осложнений **возможен тикагрелор**
- У некоторых больных с высоким риском тромботических осложнений и низким риском кровотечений можно продлить тройную терапию в течение 1 месяца
- У большинства больных антиагрегант можно отменить через 12 мес.
- У ряда больных с высоким риском кровотечения и низким тромботическим риском антиагрегант можно отменить через 6 мес.