

Биография двойной антитромбоцитарной терапии острых коронарных синдромов

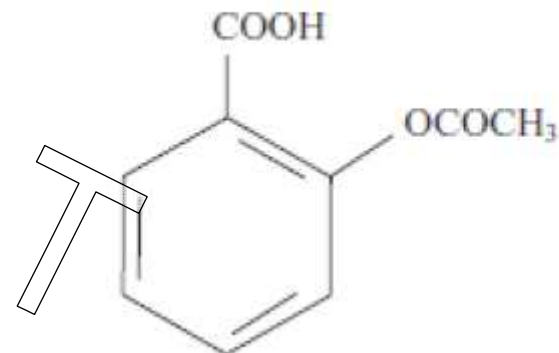
Проф. Е.Т.Панченко
Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГУ РКНПТК МЗ и СР РФ
Москва

12 октября 2011 года

АСПИРИН

- Необратимый ингибитор тромбоцитов
- Действие начинается быстро (через 2 часа)

Aspirin:

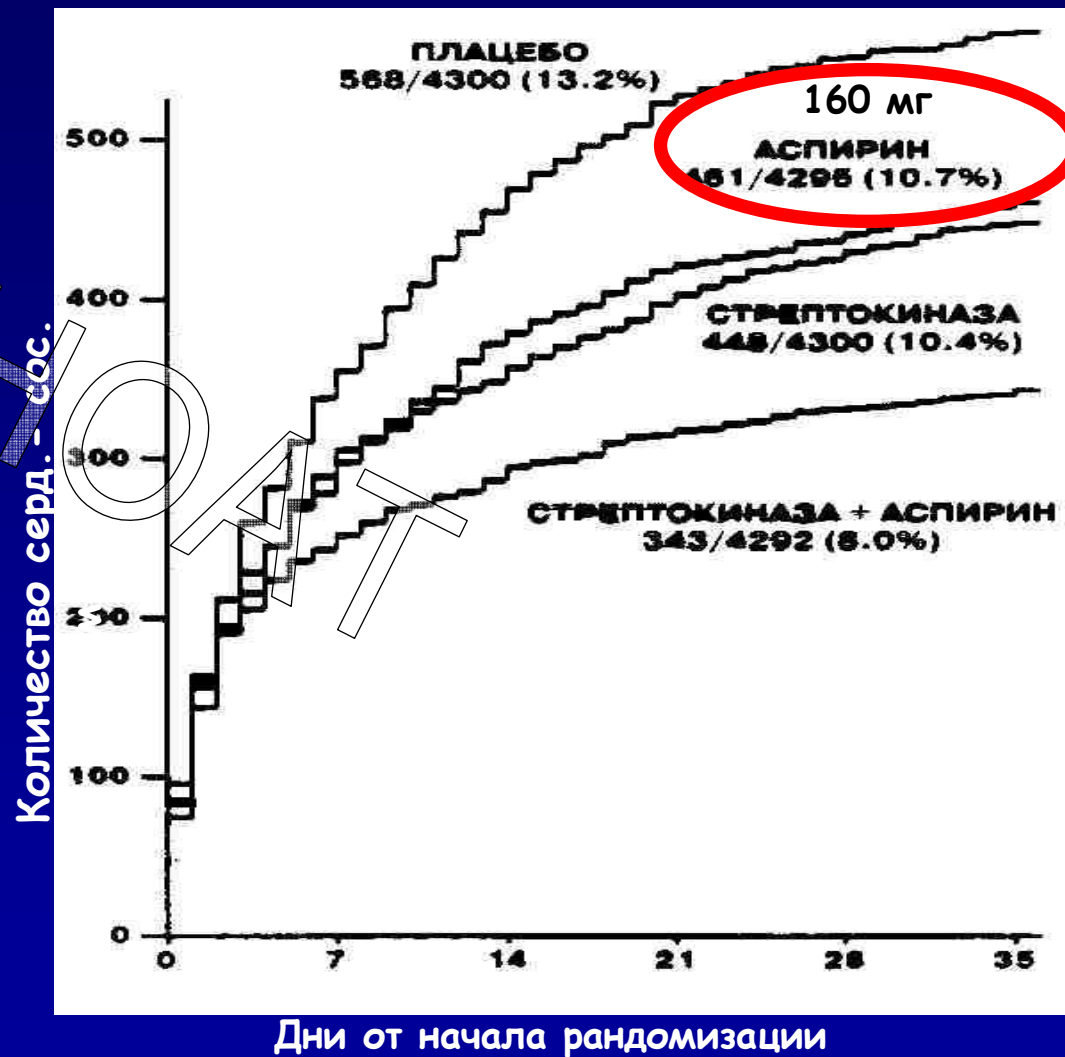


АСПИРИН ПРИ ИМ. ISIS-2. СМЕРТНОСТЬ ЗА 35 ДНЕЙ НАБЛЮДЕНИЯ.

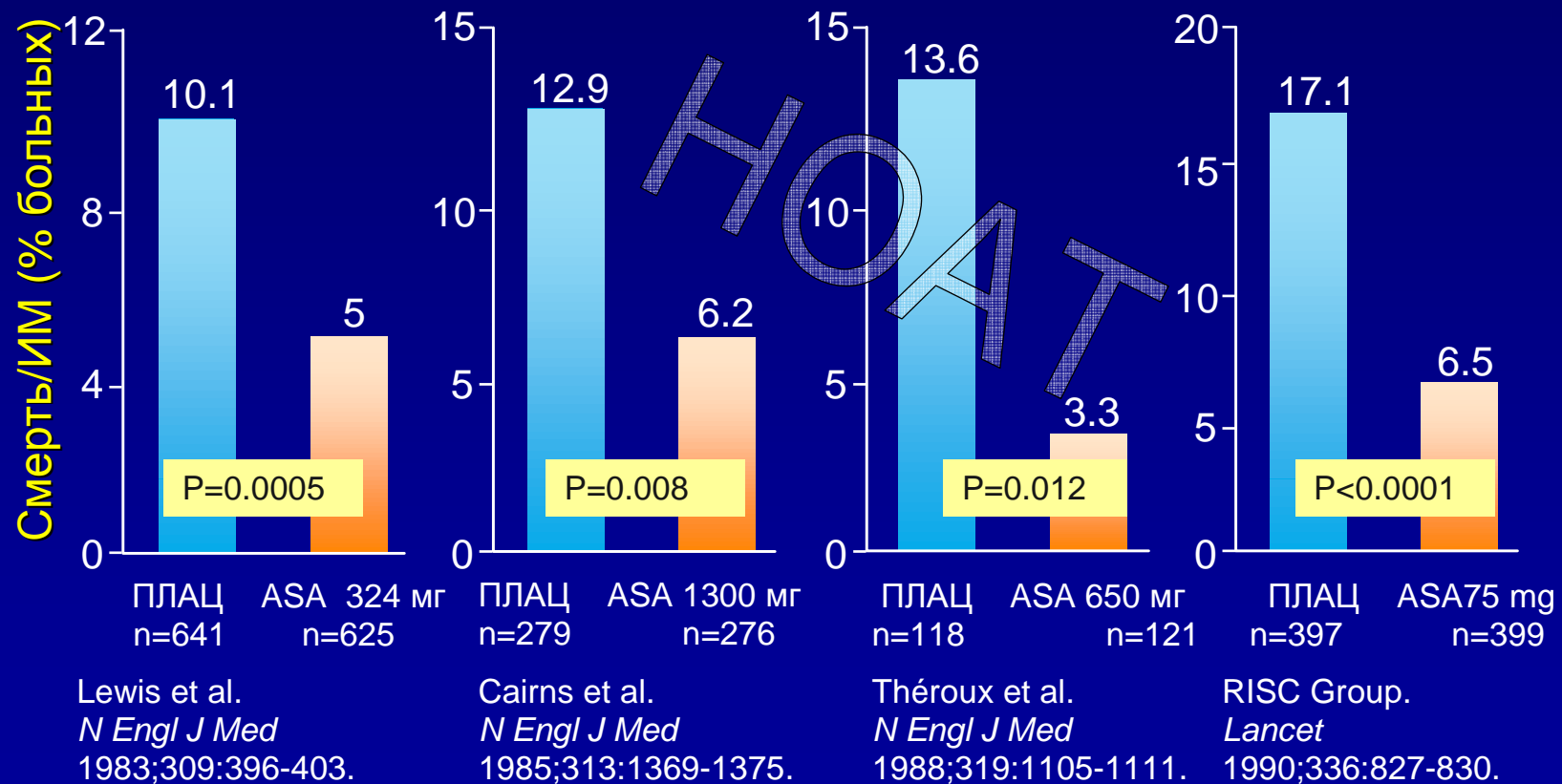
□ 17000 больных в первые 24 часа ИМ

↓ ОР смерти в сравнении с плацебо

Аспирин	23%
Стрептокиназа	25%



АСТИРИН



• Назначение аспирина, при отсутствии противопоказаний, показано всем больным с ОКС без подъёма ST (Рекомендации ВНОК, 2001, ЕОК, 2002 и др.)

15-ЛЕТНЯЯ ИСТОРИЯ КЛОПИДОГРЕЛА

ТИКЛОПИДИН

(1-е поколение тианопиридинов)

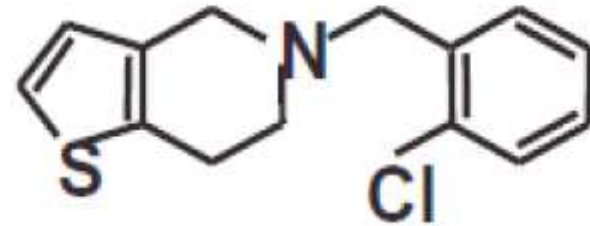
- необратимый ингибитор
- нужно несколько дней для получения оптимального эффекта

КЛОПИДОГРЕЛ

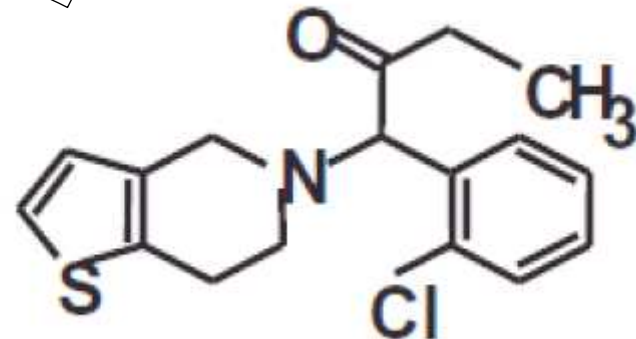
(2-е поколение тианопиридинов)

- необратимый ингибитор
- без нагрузочной дозы нужно несколько дней для получения оптимального эффекта

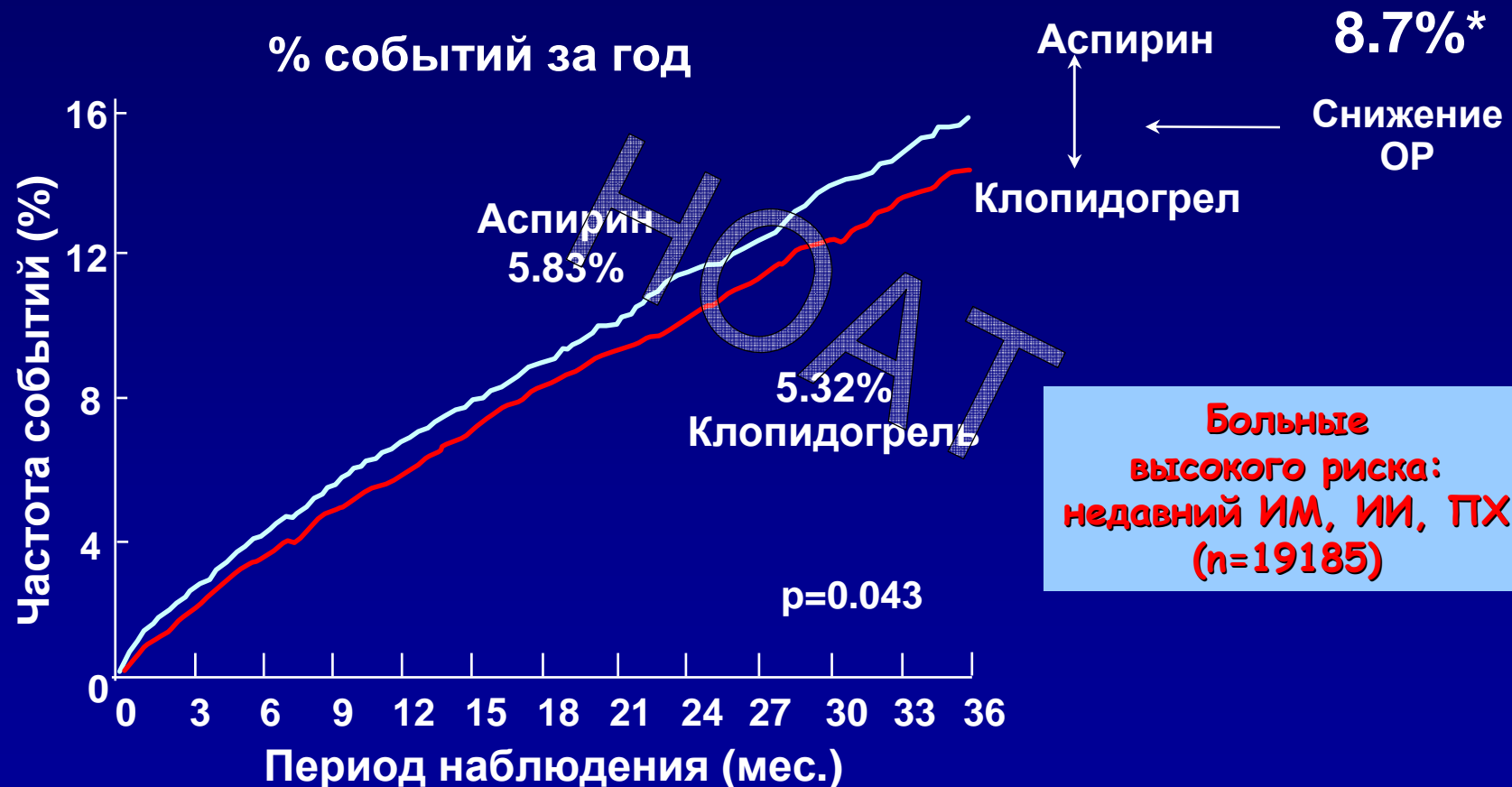
Ticlopidine:



Clopidogrel:

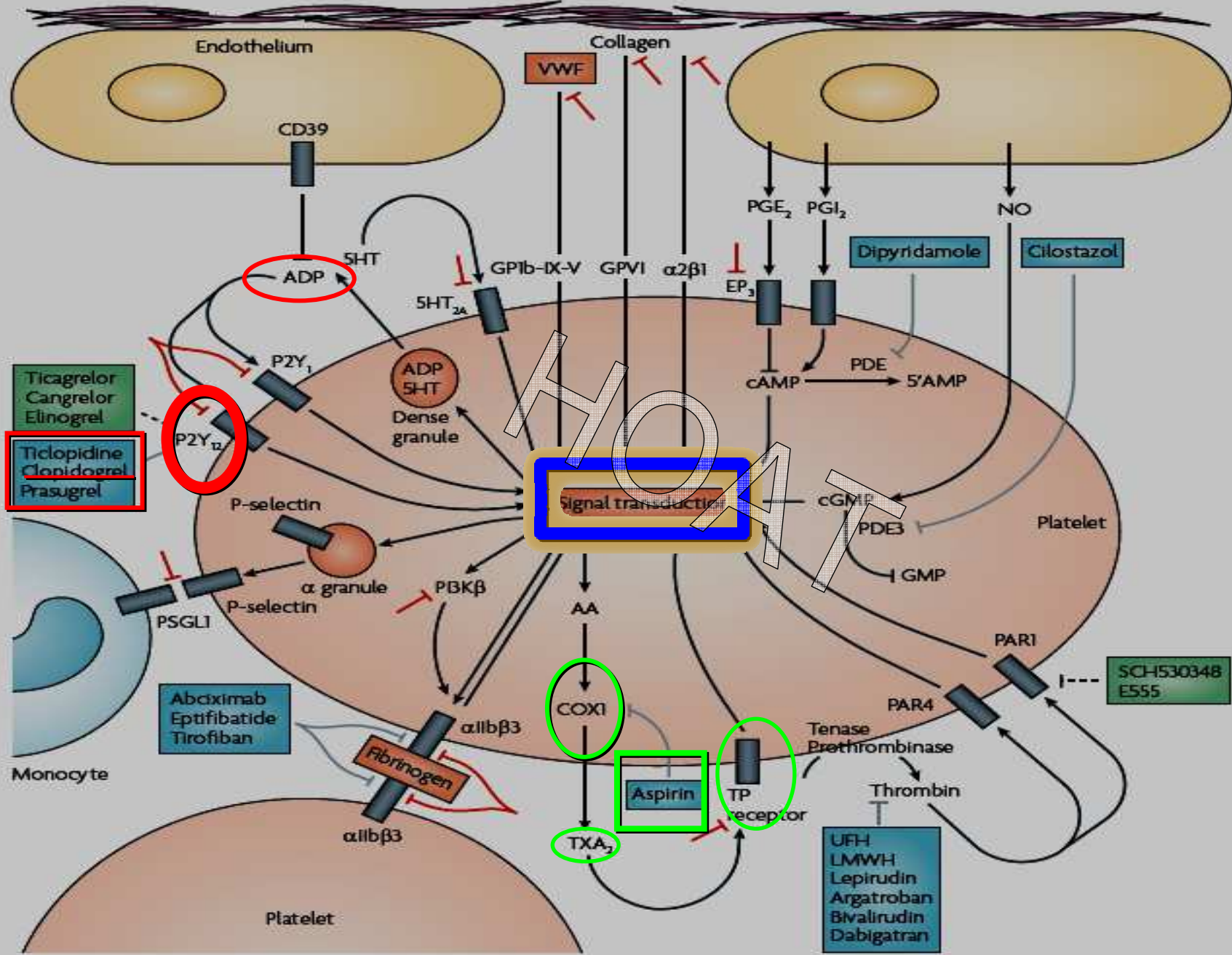


СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КЛОПИДОГРЕЛА И АСПИРИНА В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ИМ, ИИ, СЕРД.-СОС. СМЕРТИ



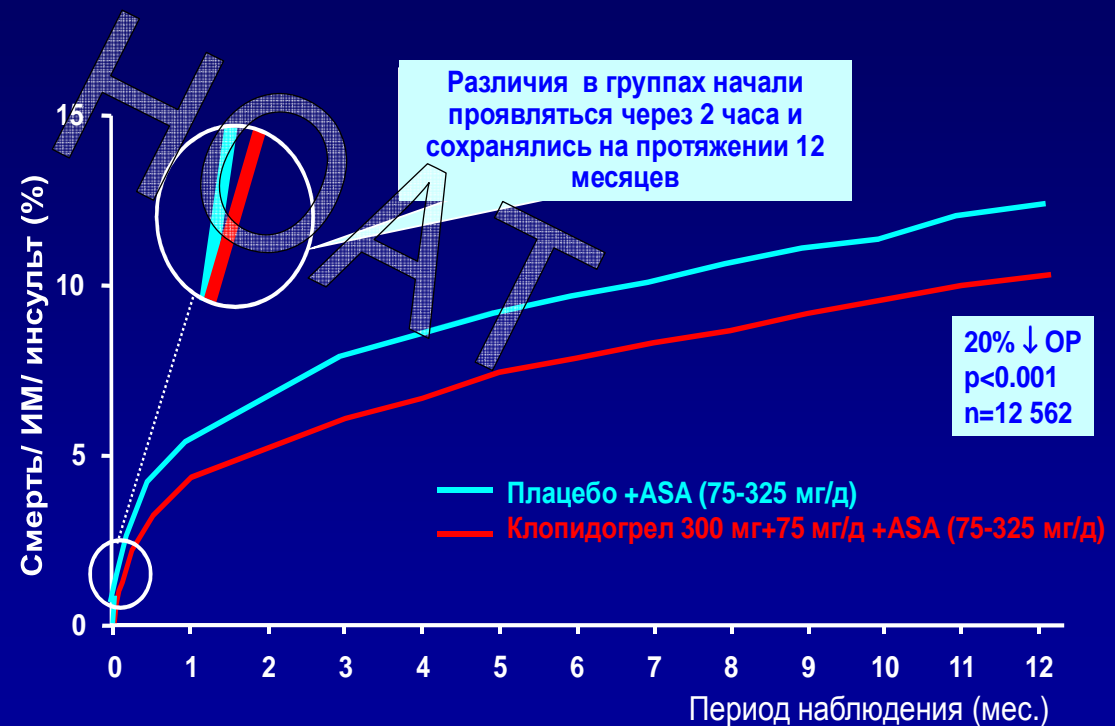
*ITT анализ

CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348:1329-1339.



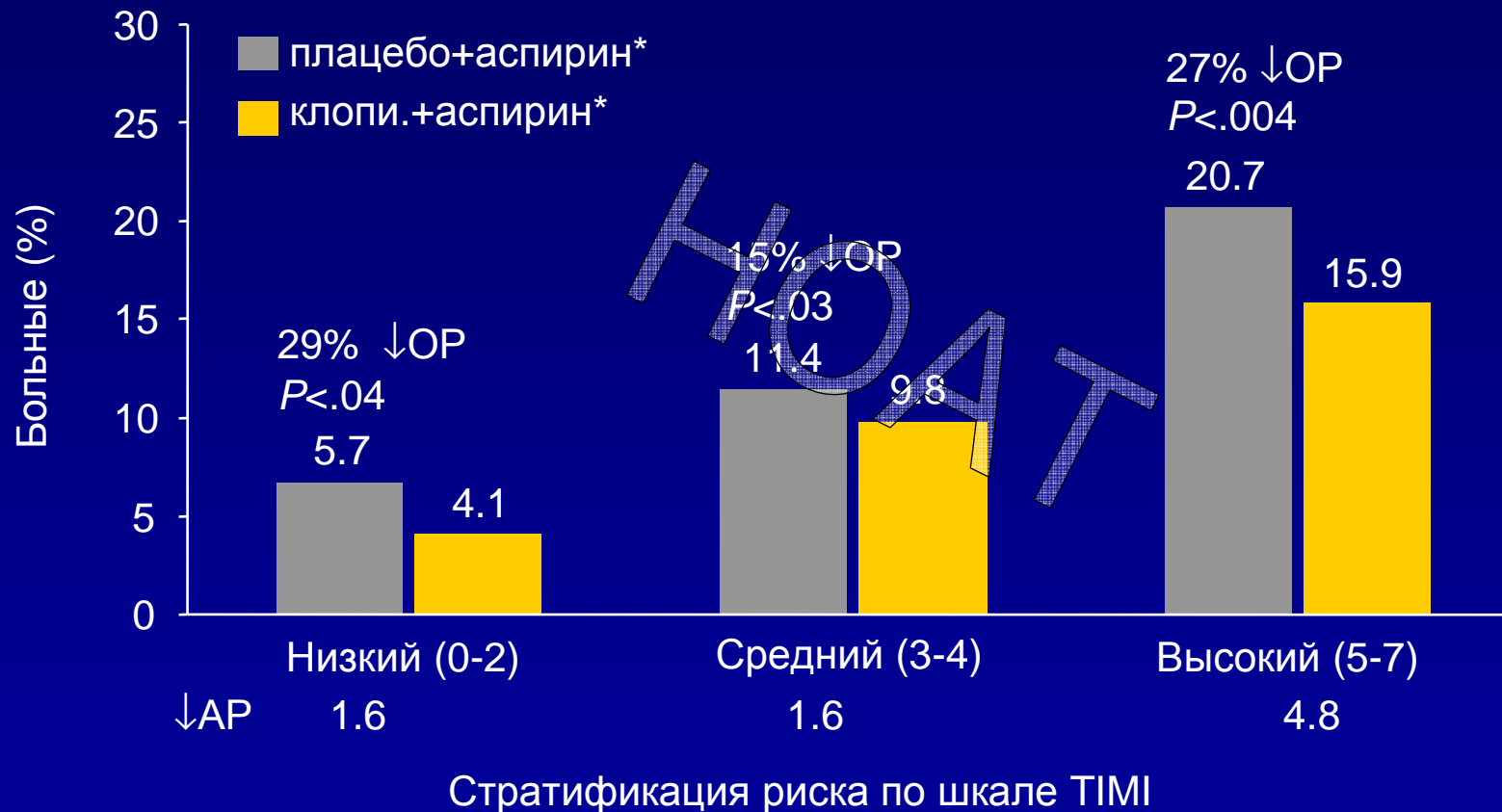
КЛОПИДОГРЕЛ (300+75 мг)

- 12562 больных
- Муж. - 61%, Жен. - 49%
- ИС - 61%,
- Изменения ЭКГ - 93%
- ↑ КФК/Тн - 25%
- НФГ - 46%
- ГНМВ - 50%
- β-блокаторы - 78%
- антагонисты Са - 36%
- ингибиторы АПФ - 50%
- статины - 47%



✓ CURE: преимущества комбинации аспирина и клопидогреля проявляются у всех больных ОКС

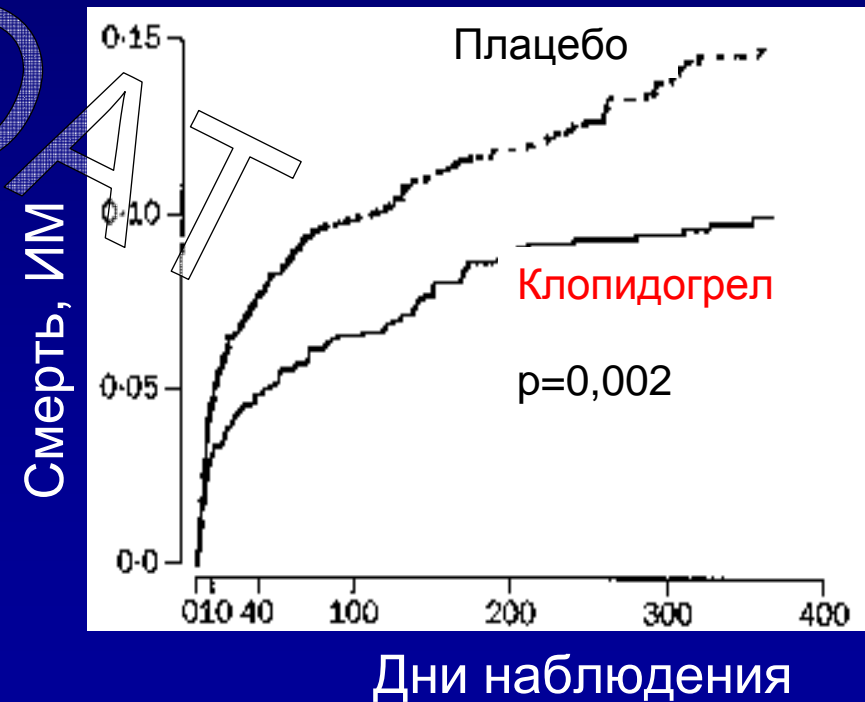
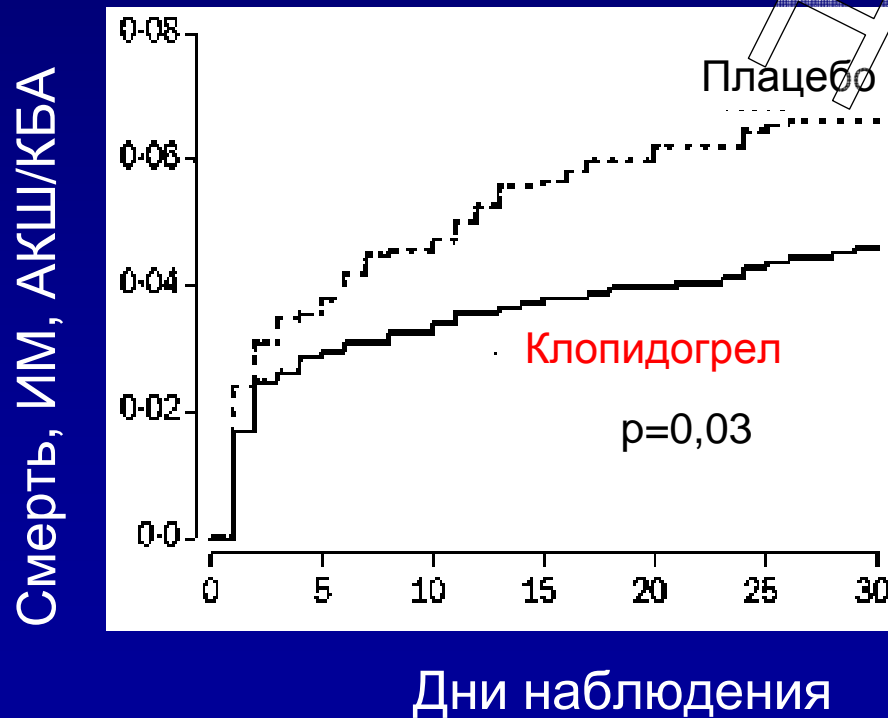
Первичная конечная точка (ССС/ИМ/ИИ)



* дополнительно к стандартной терапии
Budaj A, et al. *Circulation*. 2002;106:1622-1626.

□ Клопидогрел уменьшает риск сердечно-сосудистых эпизодов после ЧКВ у больных ОКС без ↑ ST

- Рандомизация: АСП+Плац (n=1345) или АСП+Клопидогрел (n=1313)
- 1/4 больных в каждой группе тиенопридины до КБА (причина-стент)
- КБА проводилась в среднем на 10 день



(PCI-CURE, Lancet, 2001, 328, 527-33)

Исследование CLARITY

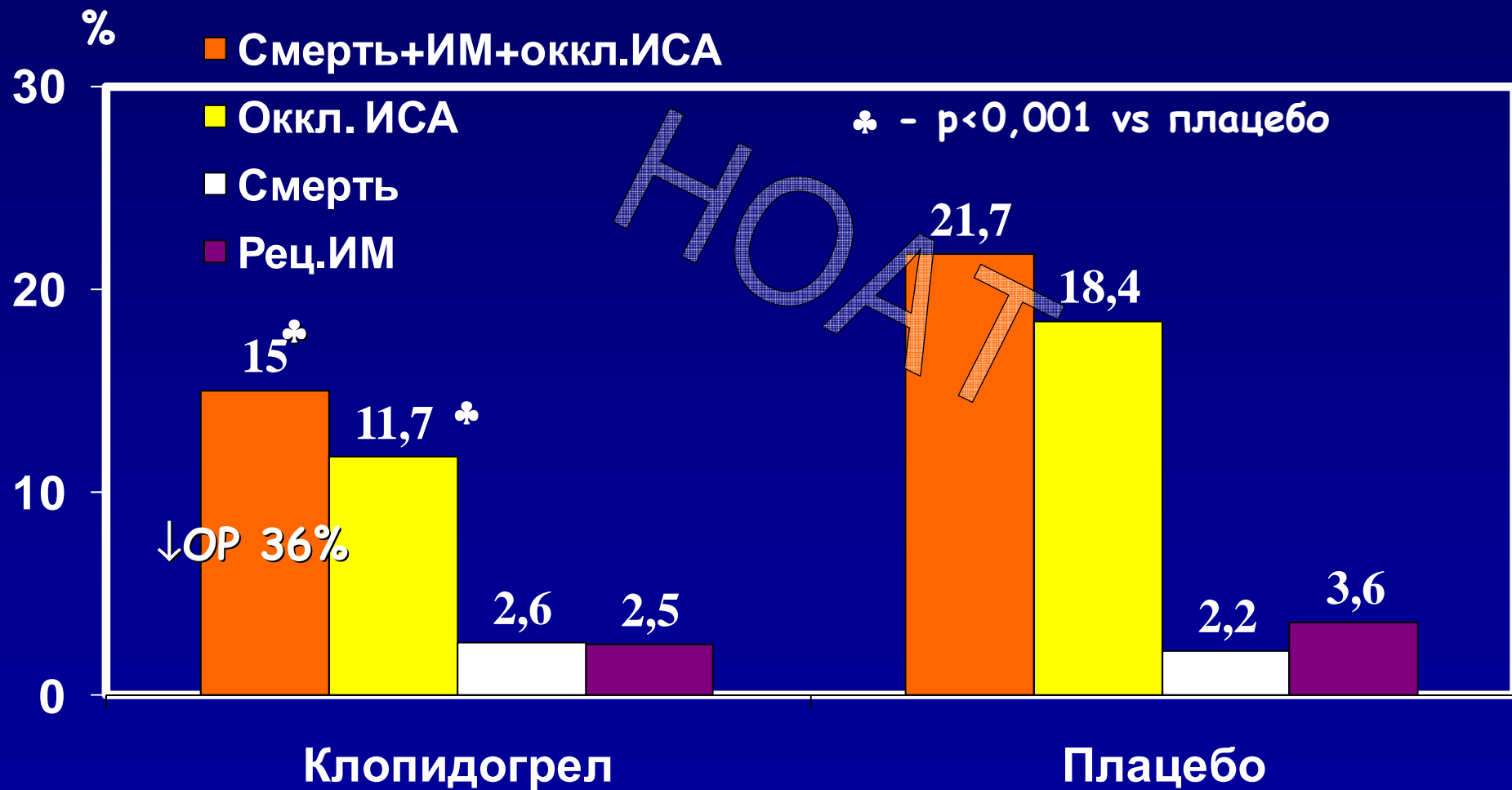
3491 больных ИМ ↑ СТ < 12 часов, 18-75 лет



Sabatine MS, Am Heart J 2005;149:227-33

Sabatine et al. N Engl J Med 2005;352:1179-1189.

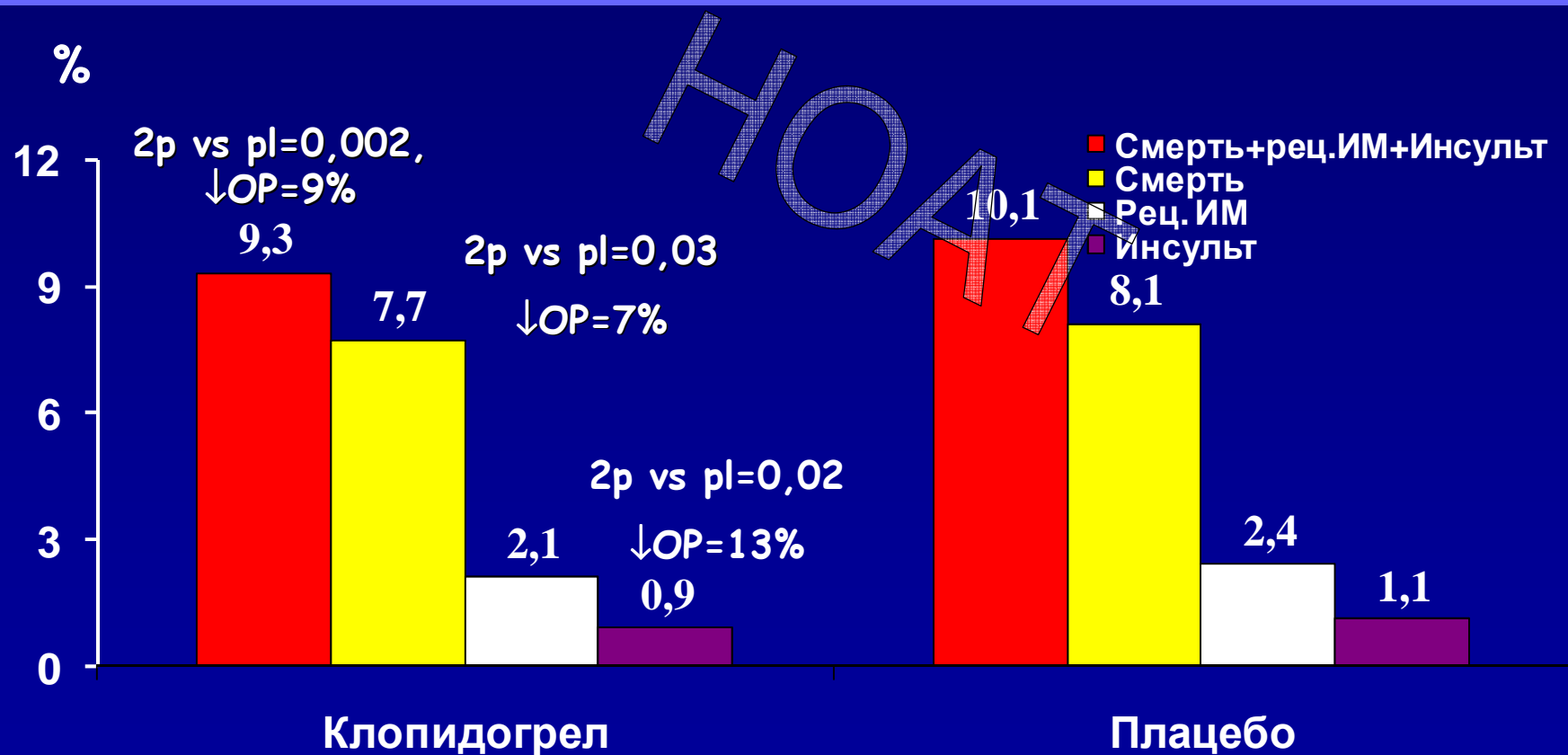
КЛОПИДОГРЕЛ УЛУЧШАЕТ ИСХОДЫ ТРОМБОЛИЗИСА У БОЛЬНЫХ ИМ (CLARITY-TIMI 28)



ACC, Orlando, 2005: 09/03/2005

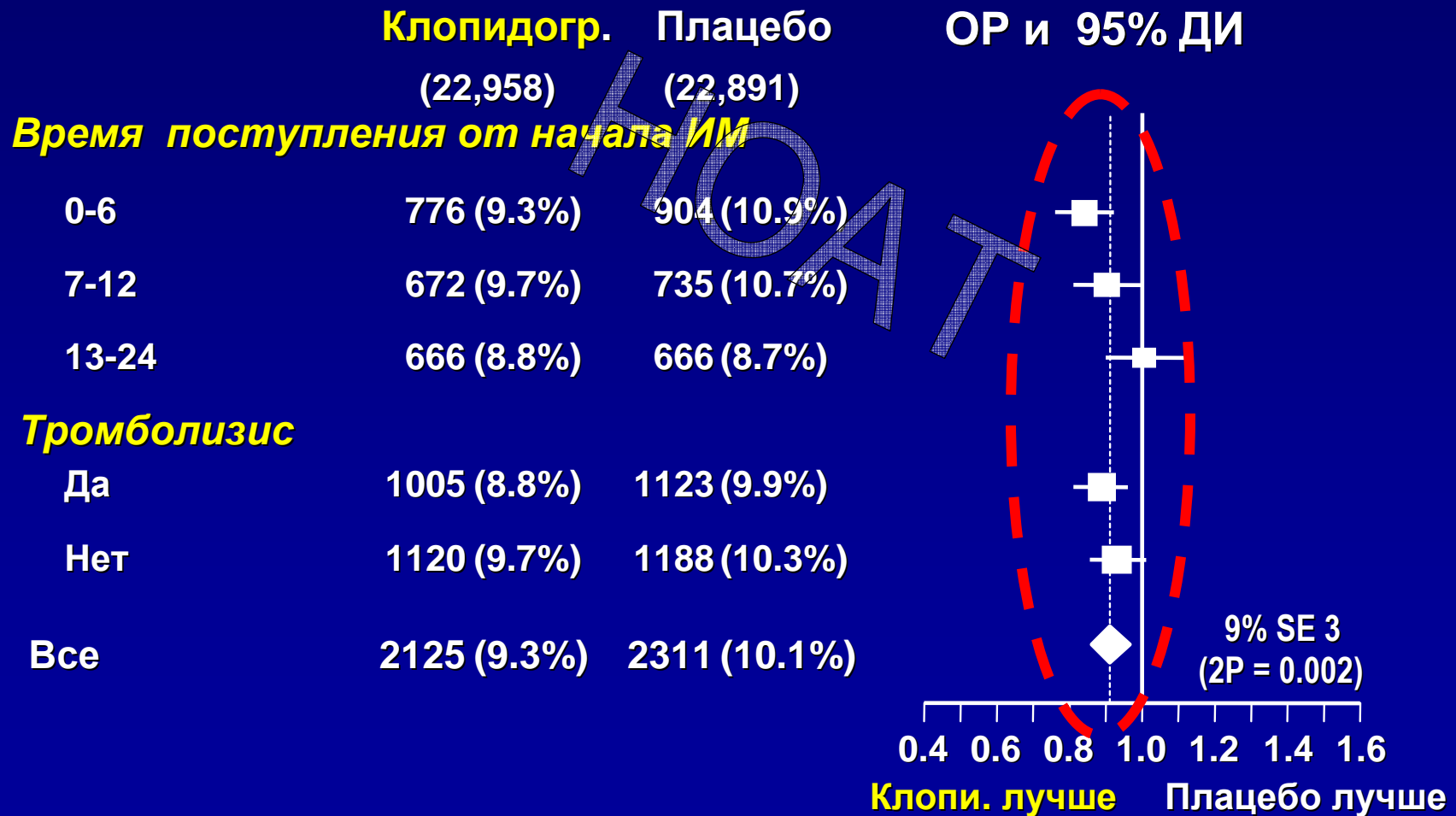
КЛОПИДОГРЕЛ УЛУЧШАЕТ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (COMMIT/CCS)

- 45852 б-ных ИМ (↑ST) 1-24 часа, 67% в 1-12 часов, 49%- ТЛТ, 75%- гепарин, 68% - инг.АПФ, все аспирин (162 мг).
- Рандомизация: клопидогрель 75 мг (до выписки ~16 дн.) vs плацебо
- Перв.кон. точка: смерть + рец.ИМ + инсульт к моменту выписки



COMMIT-CCS:

Влияние клопидогрела на ССС/ИМ/ИИ в зависимости от поступления в стационар и тромболизиса



ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ СМЕРТНОСТЬ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

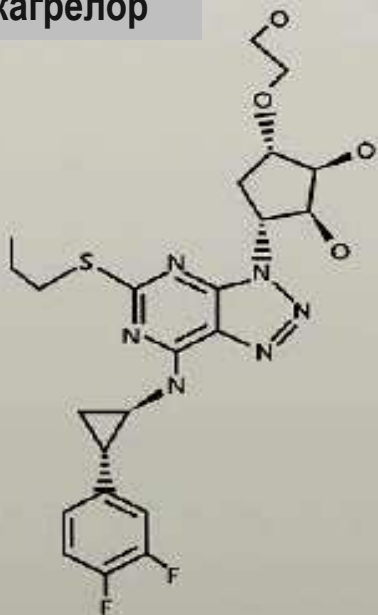
Год	Исследование	Препарат	Смертность
1988	ISIS-2	Стрептаза	25% ↓
		Аспирин	23% ↓
1993	GUSTO-1	ТАП	14% ↓
2005	COMMIT/ CCS-2	Клопидогрел	7% ↓

КЛОПИ+АСТИРИН VS АСТИРИН

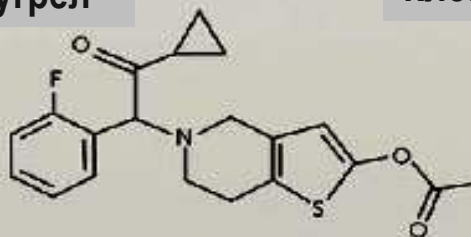
Исслед.	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная Кон (.)	ССС	Б. кровот.
			Клопи + АСТ / Плацебо + АСТ (%)		
CURE, 2001 n=12562	↓ST	Медикам.	ССС/ИМ/ИИ 9,3 /11,4 ↓OP=20%	5,1/5,5	3,7/2,7 p=0,001
CLARITY-TIMI 28, 2005 n=3491	↑ ST	Медикам	ССС/ИМ/ОККЛ ИСА 15/21,7 ↓OP=36%	2,6/2,2	1,9/1,7
COMMIT-CCS, 2005 n=45852	↑ ST	Медикам.	ССС/ИМ/ИИ 9,3/10,1 ↓OP=9%	7,7/8,1 ↓OP=7%	0,58/0,54
CURE-PCI n=2658, 2001	↓ST	ЧКВ	ССС/ИМ/РЕВАСК 4,5/6,4 ↓OP=30%	2,4/2,3	2,7/2,5 p=H3

БЛОКАТОРЫ P₂Y₁₂ РЕЦЕПТОРОВ

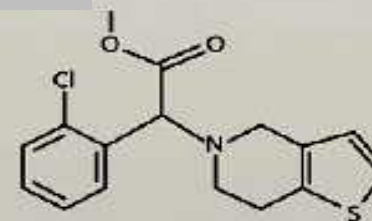
Тикагрелор



Празугрел



Клопидогрел



НОУМАТ
No in vivo biotransformation

Нет преобразования

Тикагрелор

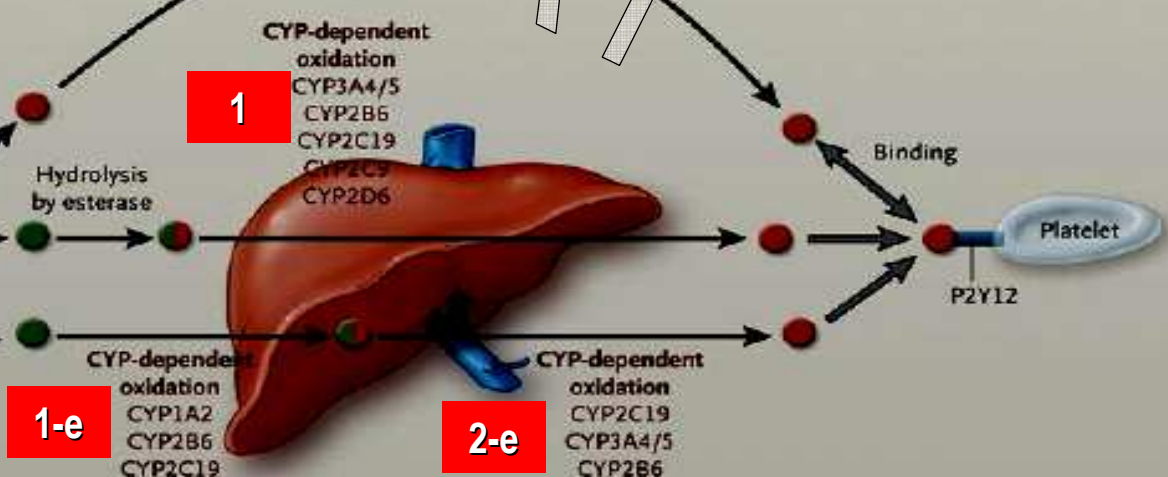
Празугрел

Клопидогрел

полиморфизмы гена ABCB1, контролирующего P гликопротеин

1-е

2-е



НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ P₂U₁₂+АСПИРИН vs КЛОПИ (300+75 мг)+АСПИРИН

Исслед.	Новая комбинация	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная КТ	ССС	Б. кровот.
CURRENT OASIS 7 2010 n=25086	Клопи 600+150 (7дн)→ 75мг	↓ST-63% ↑ST-37%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 4,2/ 4,4 <u>Тромбоз стента</u> ↓OP=31%	2,1/2,2	2,5 / 2,0 p=0,01
TRITON TIMI28 2007 n=13608	Празугрел 60+10 мг	↓ST-74% ↑ST-26%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,9/12,1 ↓OP=27% <u>Тромбоз стента</u> 1,1 /2,4, p<0,001	2,1/2,4	2,4/1,8, p=0,03 При АКШ 13,4/3,2, p<0,001
PLATO* 2009 n=18624	Тикагре-лор* 180 мг+ 90 мгx2p	↓ST-59% ↑ST-38%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,8/11,7 p=0,001 ↓OP=16%	4,0/5,0 p=0,001	11,6/11,2 - ВСЕ 4,5/3,8 p=0,03 - без АКШ

*- Допустимая доза клопи (300-600)+75 мг

**ДВОЙНАЯ
АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ ИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИИ
ЛЕЧЕНИЯ ОКС**

(Анализ фрагментов исследований:
CURRENT OASIS 7, TRITON, PLATO)

ОКС - инвазивная стратегия

	TRITON			CURRENT-PCI			PLATO -INV		
	ПРА	КЛО	↓ОР, p	КЛО 300	КЛО 600	↓ОР, p	ТИК	КЛО	↓ОР, p
n	6813	6795		8684	8548		6732	6676	
ССС/ИМ/ИИ, %	9,9	12,1	↓ 19%, <0,001	4,5	3,9	↓15%, 0,016	9	10,7	↓16%, 0,0025
ССС,%	2,1	2,4	↓ 11%, НЗ	1,9	1,9	НЗ	3,4	4,3	↓ 18%, 0,025
Тромбоз стента,%	1,1	2,4	↓ 52%, <0,001	2,3	1,6	↓29%, 0,002	2,2	3,0	↓27%, 0,0142
ИМ,%	7,3	9,5	↓24%, 0,001	2,6	2,2	↓22%, 0,012	5,3*	6,6*	↓20%, 0,0023
Б.К. (TIMI) вне АКШ,%	2,4	1,8	↑32%, 0,03	0,5	0,5	НЗ	2,8	2,2	↑23%, 0,08
ВН/ЧЕР,%	0,3	0,3	НЗ	0,035	0,046	НЗ	0,3	0,2	НЗ
Б.К. (TIMI) у б-х с АКШ,%	13,4	3,2	↑ 470%, <0,001	0,1	0,1	НЗ	5,3	5,9	НЗ

ОКС без ↑ ST. Пероральные антиагреганты. (1)

<p><u>Аспирин</u> (150-300 мг нагрузочная и 75-100 мг поддерживающая дозы) при отсутствии противопоказаний <u>всем</u>, длительно, <u>независимо от стратегии лечения</u></p>	I	A
<p><u>Ингибитор P₂U₁₂</u> <u>следует как можно скорее добавить к аспирину</u> и продолжать 12 месяцев не смотря на то, что это повышает риск кровотечения</p>	I	A
<p>ИПН (предпочтительней не омепразол) рекомендованы больным, получающим двойную антитромбоцитарную терапию, при наличии в анамнезе кровотечения из ЖКТ или ЯБ, и желательны при наличии других ФР: обнаружение <i>H.pilori</i>, возраст ≥ 65 лет, приём стероидов, антикоагулянтов.</p>	I	A
<p>Продление или прекращение приёма ингибиторов P₂U₁₂ в течение 12 месяцев после события, послужившего основанием для их назначения, не одобряется не смотря на возможное наличие показаний.</p>	I	C

ОКС без ↑ ST. Пероральные антиагреганты. (2)

<p><u>Тикагрелор</u> (180+90мгх2р/день) рекомендован <u>всем больным среднего и высокого риска (↑тропонина) независимо от стратегии лечения и предварительно назначенного клопидогрела, в последнем случае клопидогрел следует отменить)</u></p>	I	B
<p><u>Празугрел</u> (60+10 мгх1р/день) рекомендован для больных не получивших P₂U₁₂ ингибиторы (особенно у больных СД) <u>с известной коронарной анатомией и планируемым ЧКВ если нет высокого риска жизнеугрожающих кровотечений или других противопоказаний*</u></p>	I	B
<p><u>Клопидогрел</u> (300+75 мг/день) рекомендован в случае если больной не может получить тикагрелор и празугрел</p>	I	A
<p>Нагрузочная доза клопидогрела в 600 мг (+ 300 мг перед ЧКВ после нагрузочной дозы 300 мг) рекомендована для больных, подвергаемых ЧКВ, в случаях, когда недоступен тикагрелор и празугрел</p>	I	B
<p>Поддерживающая доза клопидогрела в 150 мг может быть рассмотрена на протяжении первых 7 дней у больных, подвергнутых ЧКВ без высокого риска кровотечений</p>	IIa	B
<p>В рутинной практике увеличение поддерживающей дозы клопидогрела на основании изучения функции тромбоцитов не рекомендуется, но данный подход может быть использован в отдельных случаях</p>	IIb	B
<p>Генотипирование и исследование функции тромбоцитов может быть использовано в отдельных случаях при лечении клопидогрелом</p>	IIb	B

* - в рекомендациях ЕОК по реваскуляризации миокарда, 2010 г. празугрел имеет уровень II a, но там имеется в виду вся группа в целом, включая предварительно получивших клопидогрел и пациентов с неизвестной коронарной анатомией.

ТИЕНОПИРИДИНЫ

Класс I

1. Планируемое ЧКВ - нагрузочная доза тиенопиридина

ПЕРВИЧНОЕ ЧКВ

- Клопи 300-600 мг как можно раньше, (первичное ЧКВ или не первичное) *Уровень C*
- Празу 60 мг *Уровень B*

НЕ ПЕРВИЧНОЕ ЧКВ

1. если до ТЛТ дали Клопи, то продолжать *Уровень C*
2. если ТЛТ без тиенопиридина, то Клопи 300-600 мг *Уровень C*
3. если без ТЛТ, без предв. приёма Клопи и известной коронарной анатомии и → ЧКВ, то Празу сразу же или не позже, чем через час после ЧКВ *Уровень B*

ТИЕНОПИРИДИНЫ ПРИ ОКС с ↑ ST

Класс I

2. Длительность терапии тиенопиридина

- ❑ У больных со стентом (BMS или DES) по поводу ОКС клопидогрел 75 мг (*Уровень B*) или празугрел 10мг (*Уровень B*) в течение 12 мес.
 - ❑ Если риск смерти от кровотечения превышает пользу от тиенопиридинов, возможно отменить раньше (*Уровень C*)
3. Если планируется АКШ, то Клопи отменить за 5 дней (*Уровень B*), Празу – за 7 дней (*Уровень C*)

ТИЕНОПИРИДИНЫ ПРИ ОКС с ↑ ST

Класс IIb

1. Длительность терапии клопидогрелом или празугрелом в случае установки DES может быть продлена до 15 мес. (Уровень C)

Класс III

1. Если у больных с ИМ с ↑ ST, имеющих в анамнезе ИИ/ТИА во время первичного ЧКВ празугрел не рекомендуется (Уровень C)

Антитромбоцитарные препараты при ЧКВ, 2010

ОКС без подъёма ST

1	Аспирин	IC
	Клопидогрел нагрузочная доза 600 мг как можно скорее	IC
2	Клопидогрель в течение 9-12 месяцев	IB
	Празугрел*	IIa B
3	Тикагрелор*	IB
	Ингибиторы IIb/IIIa (в случае высокого риска нарастания ВКТ)	IIa
	Абциксимаб вместе с двойной антитромбоцитарной терапией	I B
	Тирофибан, Эптифибатид	IIa B

ИМ с подъёмом ST

1	Аспирин	IB
	Клопидогрел нагрузочная доза 600 мг как можно скорее	IC
2	Празугрел*	IB
	Тикагрелор*	IB
3	Ингибиторы IIb/IIIa (в случае высокого риска нарастания ВКТ)	IIa
	Абциксимаб вместе с двойной антитромбоцитарной терапией	IIa A
	Эптифибатид	IIaB
	Тирофибан,	IIb B

*-в зависимости от разрешения использования в стране и доступности



КОМБИНАЦИЯ АСПИРИНА И КЛОПИДОГРЕЛА КАК СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ

- **ОКС без ↑ST** (*CURE*)
- **ОКС с ↑ST** (*CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS*)
- **ЧКВ** (*CURE-PCI, CREDO, PCI-CLARITY-TIMI 28*)



Что в перспективе

ОКС Три или два антиагреганта ?

ОКС. Три или два антиагреганта ?

ЦИЛОСТАЗОЛ+КЛОПИ+АСПТ или КЛОПИ+АСПТ

Исследования	Группы	Результат
Мета-анализ, Schleinitz et al, 2004	Цил+Асп; Клопи+Асп;	Одинаковы в профилактике Б. коронар. событий после ЧКВ за 30 дн.
Ранд.иссл. n=689; Hashiguchi et al, 2004	Цил+Асп; Клопи+Асп;	Одинаковы в профилактике Б. коронар. событий и тромбоза стента после ЧКВ за 30 дн.
Lee et al, 2004	Цил+Асп;	Одинаковы
ACCEL-RESISTANCE Jeong et al, 2009	Клопи300+150+Асп vs Клопи300+75+Асп+	На тройной АТТ меньше больных с ВР тромбоцитов
DECLARE-Long Lee et al, 2007	Клопи+Асп vs Клопи+Асп+Цил	<u>На тройной АТТ меньше тромбозов в DES за 6 мес.</u>
DECLARE-Diabetes Lee et al, 2008	Клопи+Асп vs Клопи+Асп+Цил	<u>На тройной АТТ меньше тромбозов в DES за 9 месяцев у больных СД</u>
Chen et al, 2009 Корейский регистр ЧКВ при ОКС с ↑ST	Клопи+Асп vs Клопи+Асп+Цил	<u>На тройной АТТ меньше госпитальная летальность, одинаково Б. кров.</u> ССС - ↓ОР на 48% (95%ДИ 0,32-0,84) p=0,01 Бол. Кор. эпиз. - ↓ОР на 26% (95%ДИ 0,58-0,95) p=0,019
Просп. Рандом. иссл. ОКС+ЧКВ Han et al, 2009	Клопи+Асп vs Клопи+Асп+Цил	<u>ССС/ИМ/ИИ/реваск ССА за 12 месяцев</u> Двойная АТТ Тройная АТТ <u>15,1% 10% p=0,011</u> Кровотечения - одинаково

ОКС. Три или два антиагреганта ?

Антагонисты P2Y₁-1+КЛОПТИ+АСП или КЛОПТИ+АСП

	Механизм действия	Исследования, фаза, больные	Цель, КТ	Результат
Атопаксар (E5555)	Оральный селективный обратимый и нгибитор P2Y ₁ -1 T1/2= 22-26 часов	LANCELOT-ACS, IIIф N=603 ОКС+СТ АСП+КЛОПТИ+ возможно 2В3А	Безопасность, переносимость, доза	Кровотечений одинаково. На 33% ↓ эпизоды ишемии при ХМ Рекомендована IIIф
Ворапаксар (SCH530348)	Оральный селективный обратимый и нгибитор P2Y ₁ -1 T1/2=165-311 часов	TRA-CER, IIIa	ССС/ИМ/ИИ/РЕЦ ИШ+госп /срочные АКШ/ЧКВ За 1 год	Увеличение в/черепн. кровот. у б-х с инсультом в анамнезе. Досрочно остановили по достижению КТ безоп., продолжили только у б-х с ПИКС и АПАНК.

