

Есть ли преимущества от добавления пероральных антикоагулянтов к антитромбоцитарным препаратам у больных, переживших ОКС?

Проф. Е.П.Панченко

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова

ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Москва

25 сентября 2015г.

Информация о потенциальном конфликте интересов

Клинические
исследования:

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

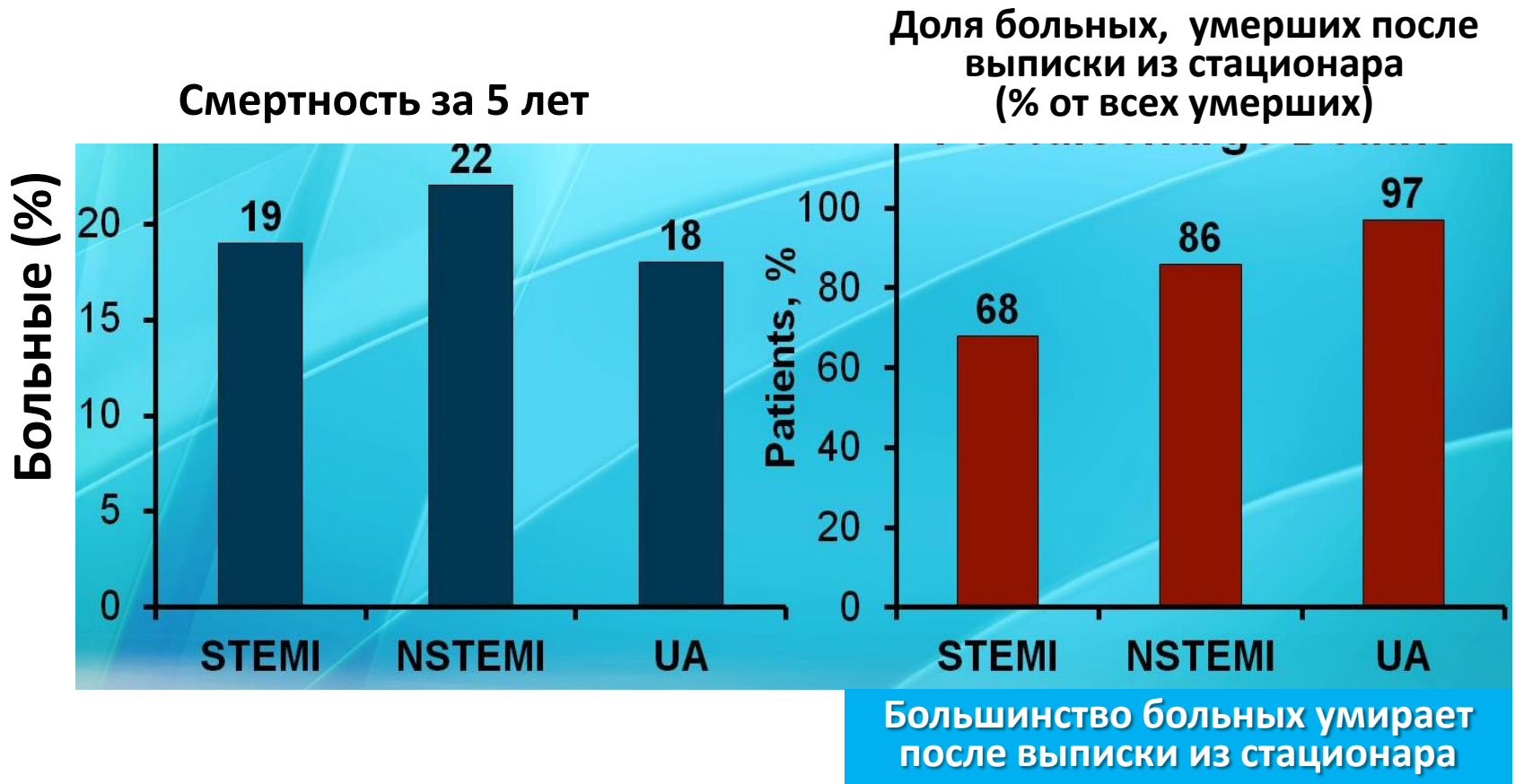
Лектор:

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

Член научного
(консультативного) совета:

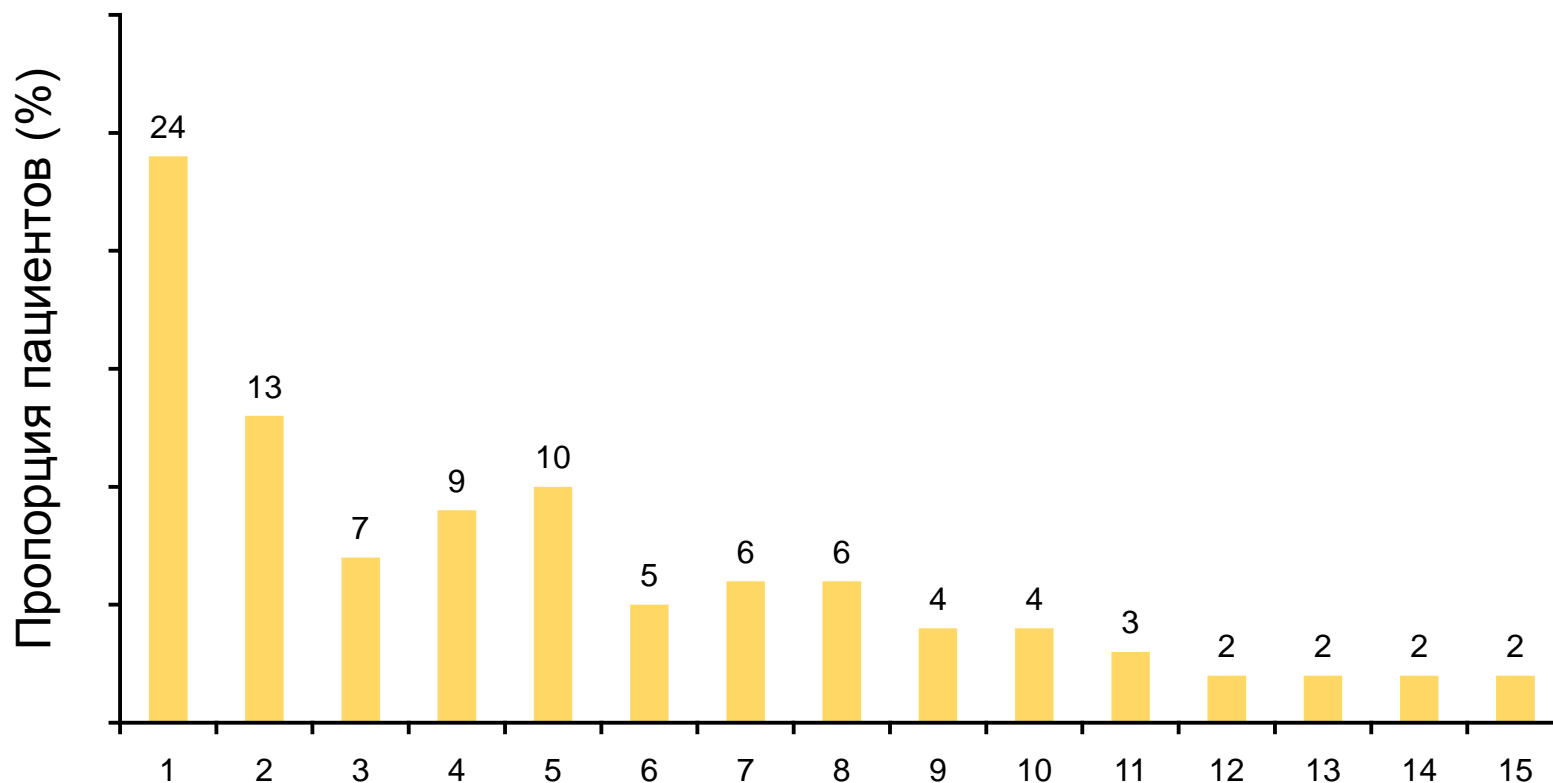
SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer
Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly;
MEDICINES

Регистр GRACE: смертность больных, переживших ОКС



В течение 1-года после ИМ возникает наибольшее количество повторных эпизодов

Наблюдательное исследование за 307 пациентами, перенесшими ИМ.
Цель – оценить ежегодную частоту повторных эпизодов



Рекомендации ЕОК, 2015 по применению антитромбоцитарных препаратов у больных ОКС↓ST



Рекомендации ЕОК, 2014 по применению антитромбоцитарных препаратов у больных ОКС↑ST

Рекомендация	
Пероральная антитромбоцитарная терапия	
Аспирин всем при отсутствии противопоказаний в нагрузочной дозе 150-300 мг у не принимавших препарат ранее и в поддерживающей дозе 75-100 мг независимо от стратегии лечения	I A
Ингибитор P2Y12 рецептора рекомендован в добавление к аспирину на протяжении 12 месяцев не смотря на имеющиеся противопоказания в виде повышенного риска кровотечений. Возможные варианты:	I A
- Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая 90 мг x 2 раза) при отсутствии противопоказаний рекомендован всем больным среднего и высокого риска развития ишемических событий (с повышенным тропностью к клопидогрелу) не смотря на использование клопидогрела на начальном этапе лечения	I B
- Празугрел (нагрузочная доза 600 мг, поддерживающая 150 мг) рекомендован больным, предвещающим повторные события, не получавшим ингибиторы P2Y12 рецепторов, с известной коронарной анатомией и планируемым ЧКВ	I B
- Клопидогрел (нагрузочная доза 300-600 мг, поддерживающая 75 мг) рекомендован больным, которые не могут получить тикагрелор или празугрел	I B

Первичное ЧКВ у больных ОКС с ↑ST			
Пероральные антитромбоцитарные препараты			
Аспирин per os или в/в (когда больной не может глотать)	I	B	
Блокатор P₂Y₁₂ рецептора:	I	A	
<ul style="list-style-type: none"> Празугрел (для тех кто не принимал клопидогрел, не переносил ИИ/ТИА, моложе 75 лет) 	I	B	
Тикагрелор	I	B	
Клопидогрел, когда празугрел и тикагрелор недоступны или противопоказаны	I	C	
Тромболизис и без реперфузии			
Пероральные антитромбоцитарные препараты			
Аспирин per os или в/в (когда больной не может глотать)	I	B	
Блокатор P₂Y₁₂ рецептора:	I	A	
<ul style="list-style-type: none"> Празугрел (для тех кто не принимал клопидогрел, не переносил ИИ/ТИА, моложе 75 лет) 	I	B	
Тикагрелор	I	B	
Клопидогрел, когда празугрел и тикагрелор недоступны или противопоказаны	I	C	

Двойная антитромбоцитарная терапия – стандарт лечения больных ОКС

Высокая частота ишемических событий у больных ОКС, получающих ДАТТ

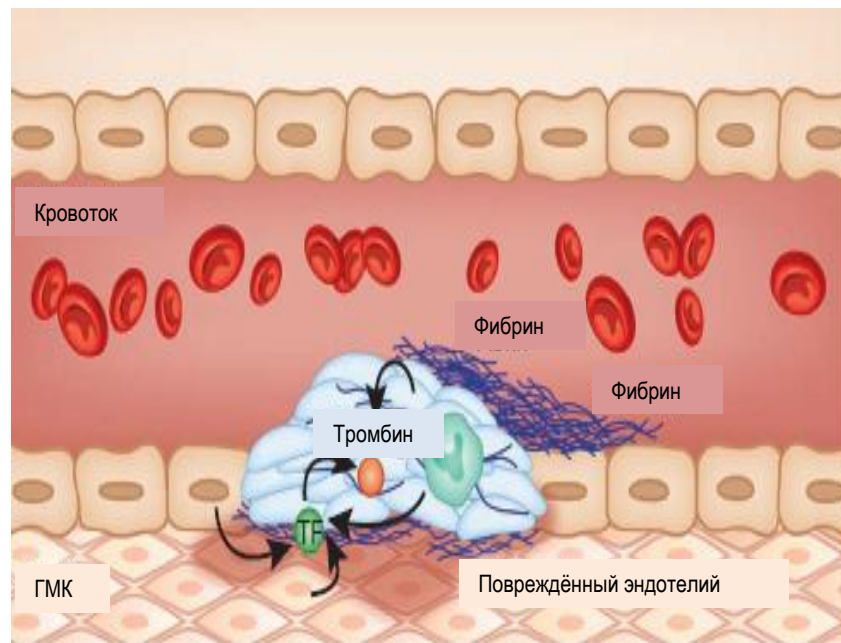
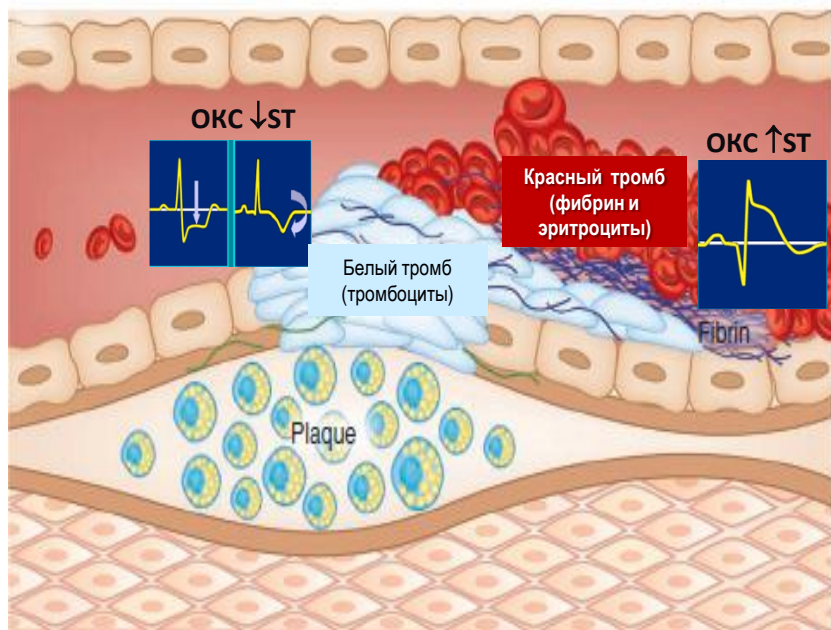
CURE	Клопидогрел	9,3%
TRITON –TIMI 38	Клопидогрел	12,1%
	Празугрел	9,9%
PLATO	Клопидогрел	11,7%
	Тикагрелор	9,8%

Датский регистр «Тромбоз стентов»

- 458 тромбозов у 22000 пациентов (2%)
- 70% больных получали ДАТТ

*Van Wercum,ten Berg
Circulation, JACC 2009*

Патогенез острого коронарного синдрома



Два одновременно протекающих процесса:

1. Активация тромбоцитов → Тромбоцитарная «пробка»
2. Активация каскада свёртывания → образование фибрина

Парентеральные антикоагулянты у больных ОКС

- С момента установки ОКС необходимо назначить АКГ
- Выбор на основе оценки риска ишемических осложнений и кровотечений

- НФГ
- НМГ
- Бивалирудин*
- Фондапаринукс**

- Прекратить введение после завершения ЧКВ, если нет иных показаний
- 7-8 дней при консервативной стратегии лечения

* - только для антитромботической поддержки ЧКВ

** - не рекомендован при первичном ЧКВ у больных ИМ с ↑ ST

Генерация тромбина у больных ОКС

	При поступлении	Через 6 месяцев
Подгруппы	F ₁₊₂ , нмоль/л	F ₁₊₂ , нмоль/л
НС (n=80)	1,08* (0,90 – 1,23)	
▪ С событиями (n=23)	1,05 (0,68 – 1,43)	
▪ Без событий (n=57)	1,07 (0,88 – 1,13)	1,26 (1,07 – 1,46)
Инфаркт миокарда (n=32)	1,27* (0,85 – 1,75)	
▪ С событиями (n=9)	1,44 (0,34 – 2,58)	
▪ Без событий (n=23)	1,29 (0,72 – 1,75)	1,22 (0,71 – 1,67)
Стабильная стенокардия (n=37)	0,78 (0,59 – 1,01)	

*P<0,0001 по сравнению с стабильной стенокардией

- У больных ОКС F1+2 -маркёр генерации тромбина выше, чем у больных стабильной стенокардией
- Повышение F1+2 сохраняется до 6 мес. у больных, ОКС переживших этот период без повторных событий

- Улучшение клинической картины у больного, пережившего ОКС, не означает стабилизацию в развитии атеротромбоза
- Активация системы свёртывания крови сохраняется длительно и отражает т.н. «бремя атеротромбоза» и обосновывает усиление ДАТТ антикоагулянтom?

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

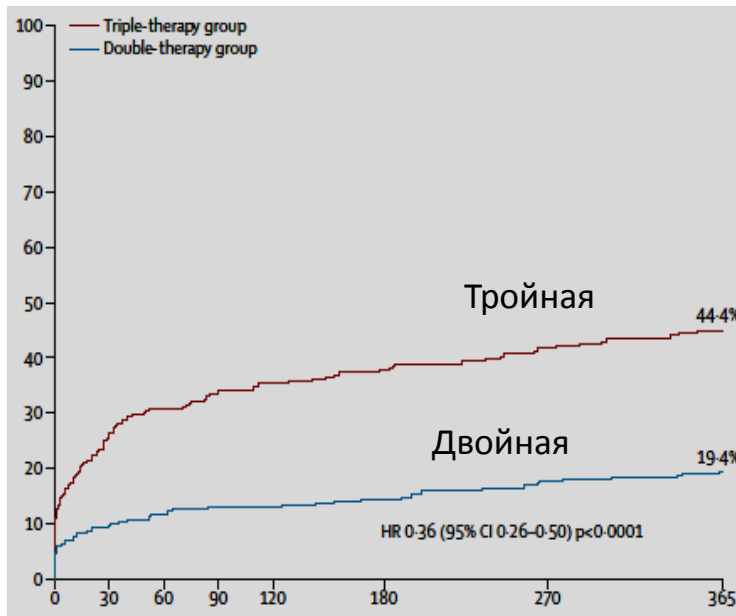
↓ частоту сердечно-сосудистых эпизодов (*ASPECT-2, WARIS-II*)

	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.

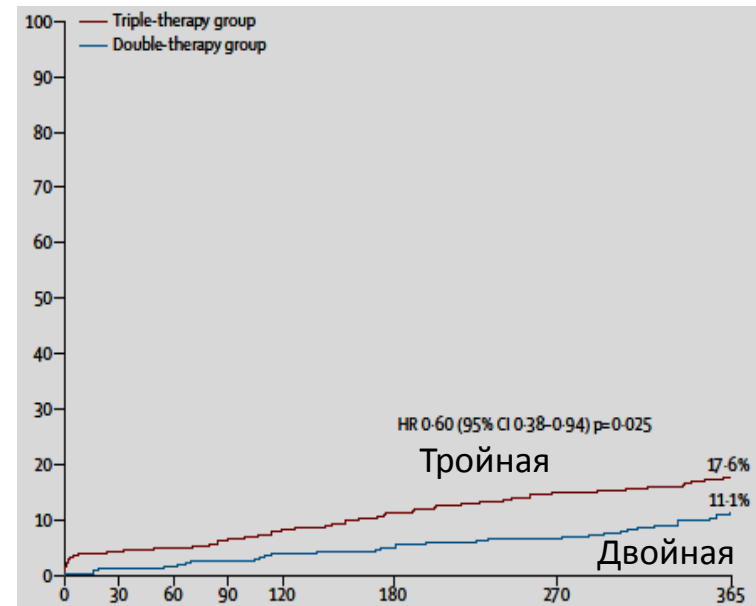
WOEST. КЛОПИДОГРЕЛ +АВК vs КЛОПИДОГРЕЛ+АСПИРИН+ АВК У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЧКВ

- 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%

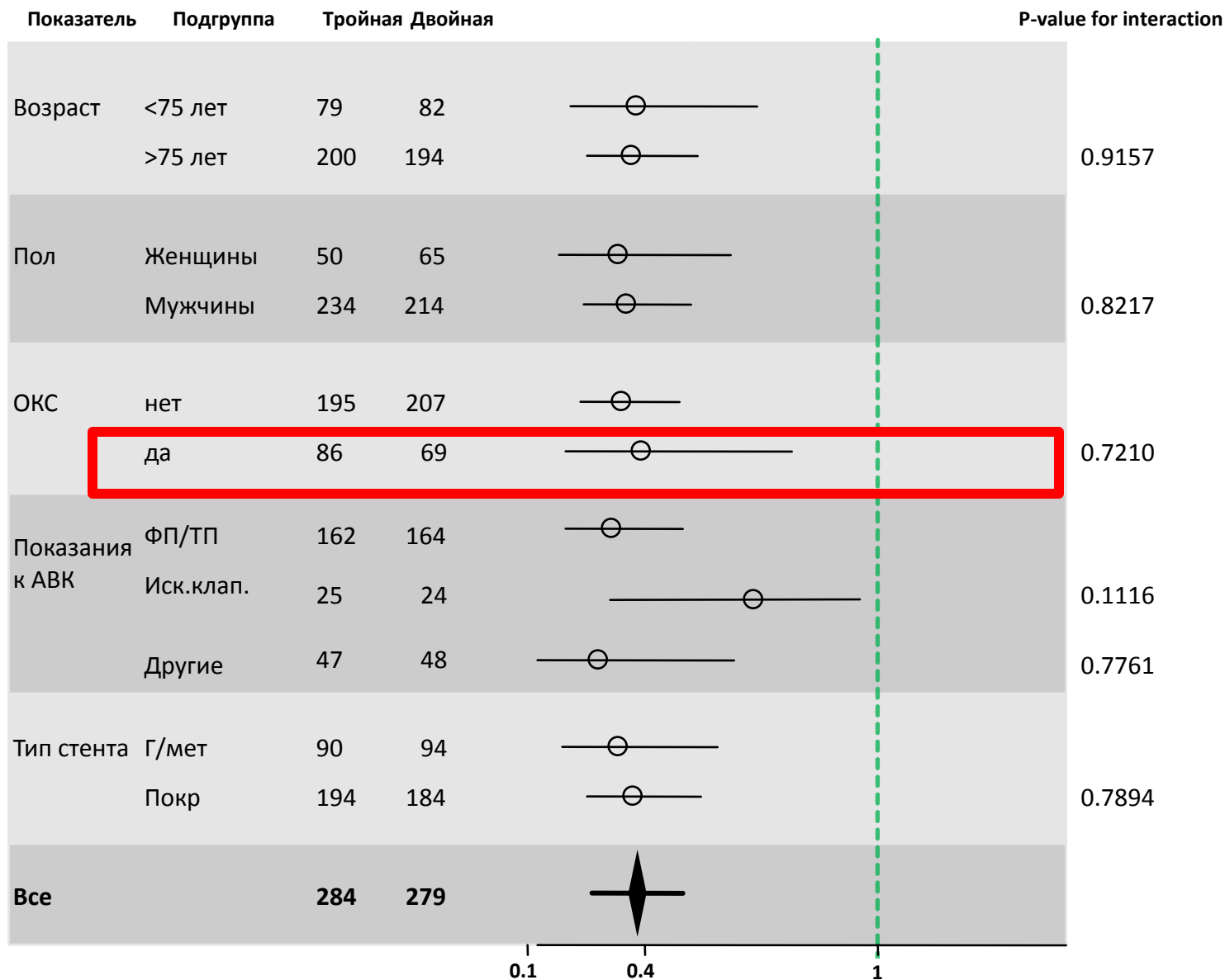
Все кровотечения



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



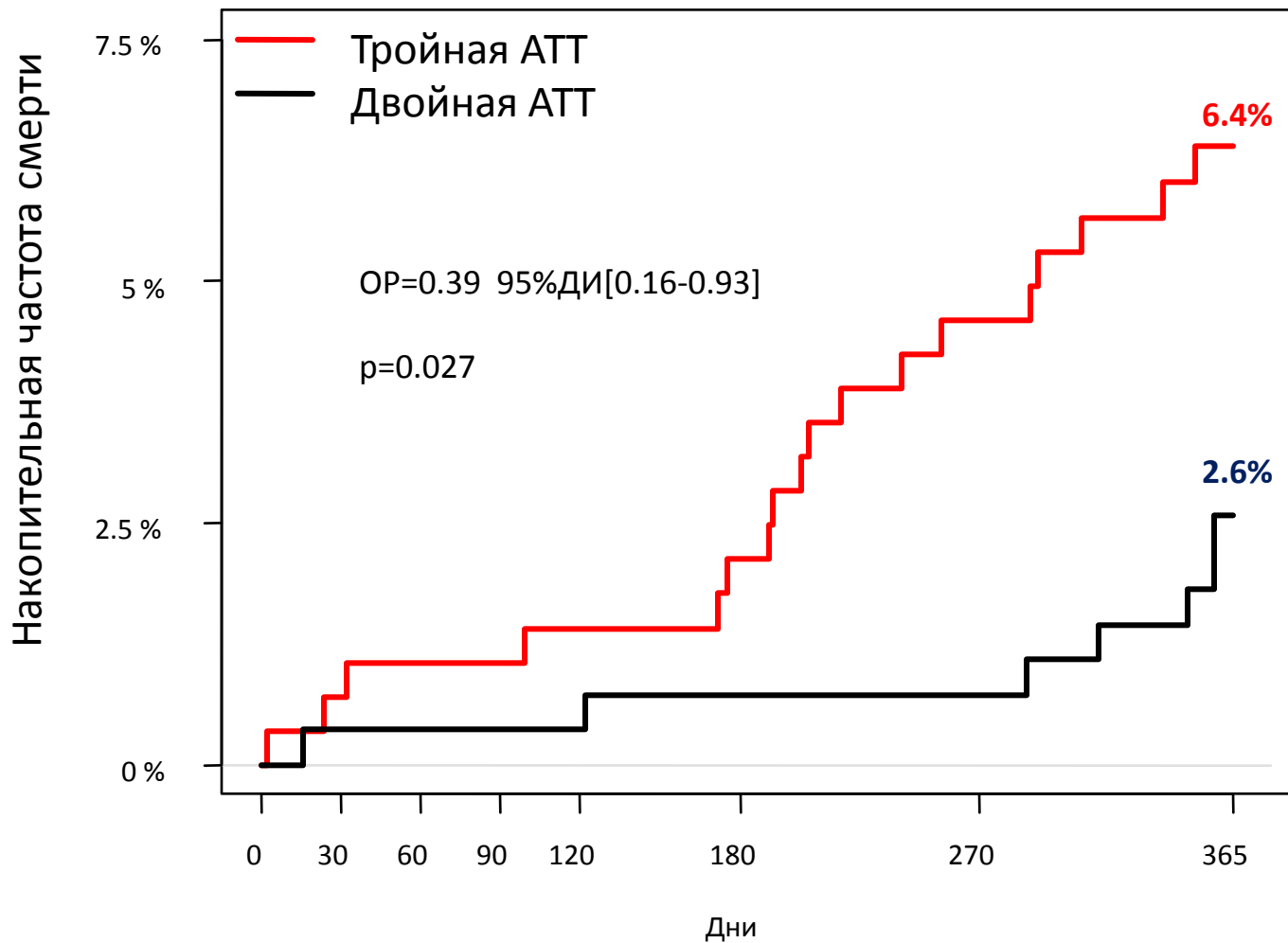
Willem J M Dewilde, Tom Oirbans, Freek W A Verheugt, Johannes C Kelder, Bart J G L De Smet, Jean-Paul Herrman, Tom Adriaenssens, Mathias Vrolix, Antonius A C M Heestermans, Marije M Vis, Jan G P Tijssen, Arnoud W van 't Hof, Jurriën M ten Berg, for the WOEST study investigators



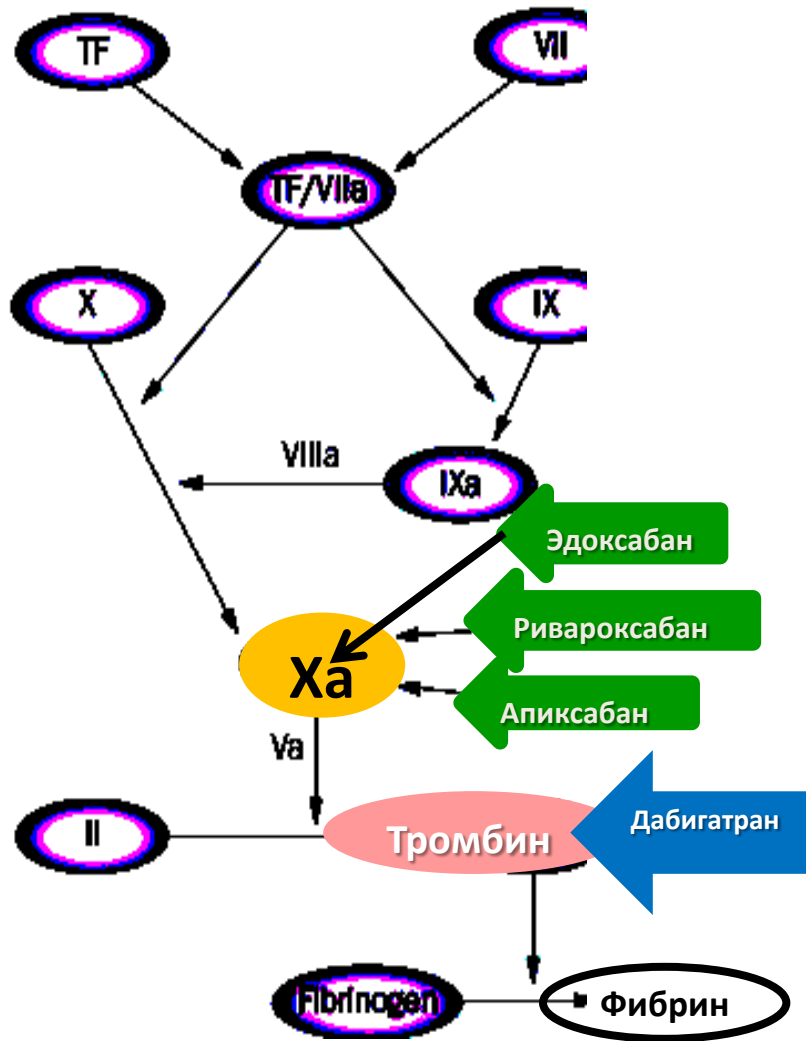
0.1 0.4 1

Двойная терапия лучше <=> Тройная терапия лучше

Смерть от всех причин



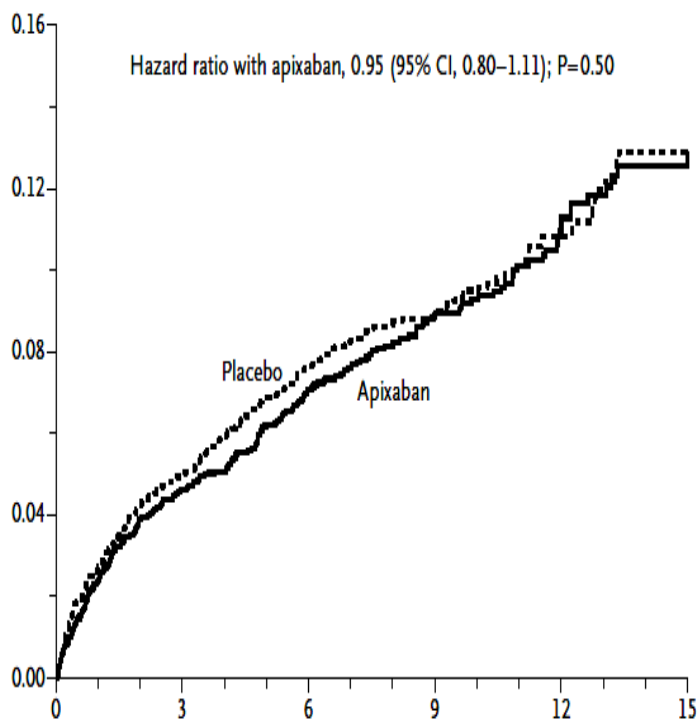
Новые пероральные антикоагулянты



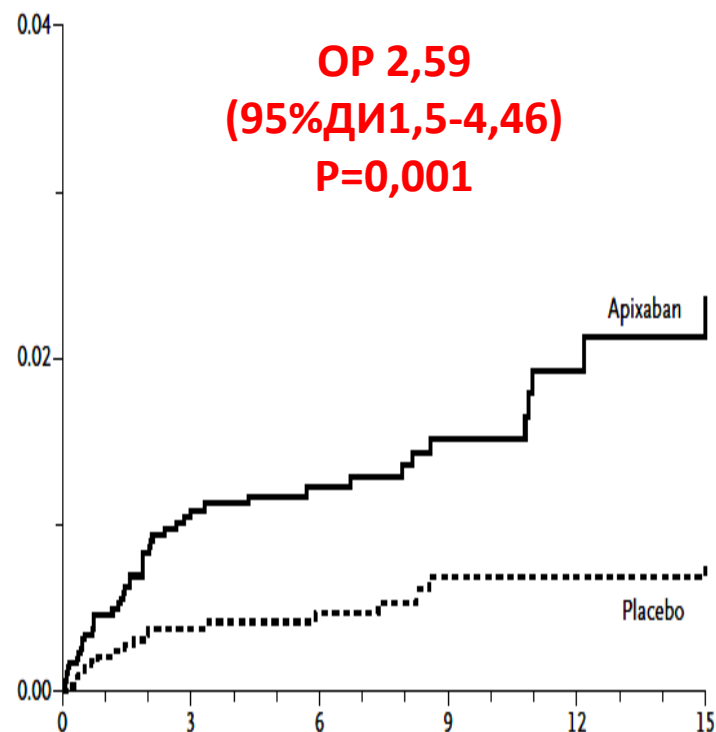
Что известно об
эффективности НПАКГ
у больных,
переживших ОКС,
в дополнение
к ДАТТ?

АПИКСАБАН (5 мгх2р) ВМЕСТЕ С АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕЖИВШИХ ОКС

Вероятность ССС/ИМ/ИИ



Вероятность Б.кровоотечения ТІМІ



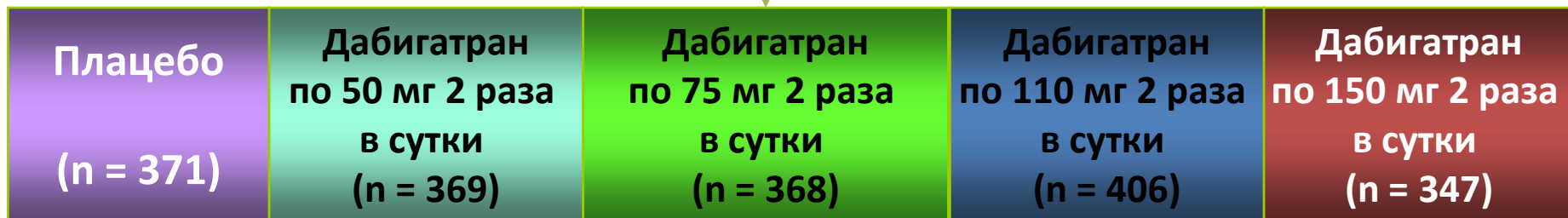
Исследование APPRAISE–2 досрочно прекращено

- 15 ноября 2010 года Комитетом Мониторинга Данных рекомендовано прекращение исследования в связи с клинически значимым приростом частоты кровотечений в группе апиксабана без клинически значимого снижения частоты ишемических событий
- Набрано пациентов = 7392
- Медиана продолжительности наблюдения = 241 день
- Эпизодов первичной конечной точки = 572 (61% от первоначально запланированного количества)

RE-DEEM: исследование II фазы вторичной профилактики после ОКС – дизайн исследования

ОКС + ≥ 1 сердечно-сосудистый фактор риска
Двойная антитромбоцитарная терапия

N = 1861



6-месячное наблюдение

Дабигатран vs плацебо у больных ОКС в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии

Рандомизированное двойное слепое II фаза

ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ БОЛЬШОГО И КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО МАЛОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

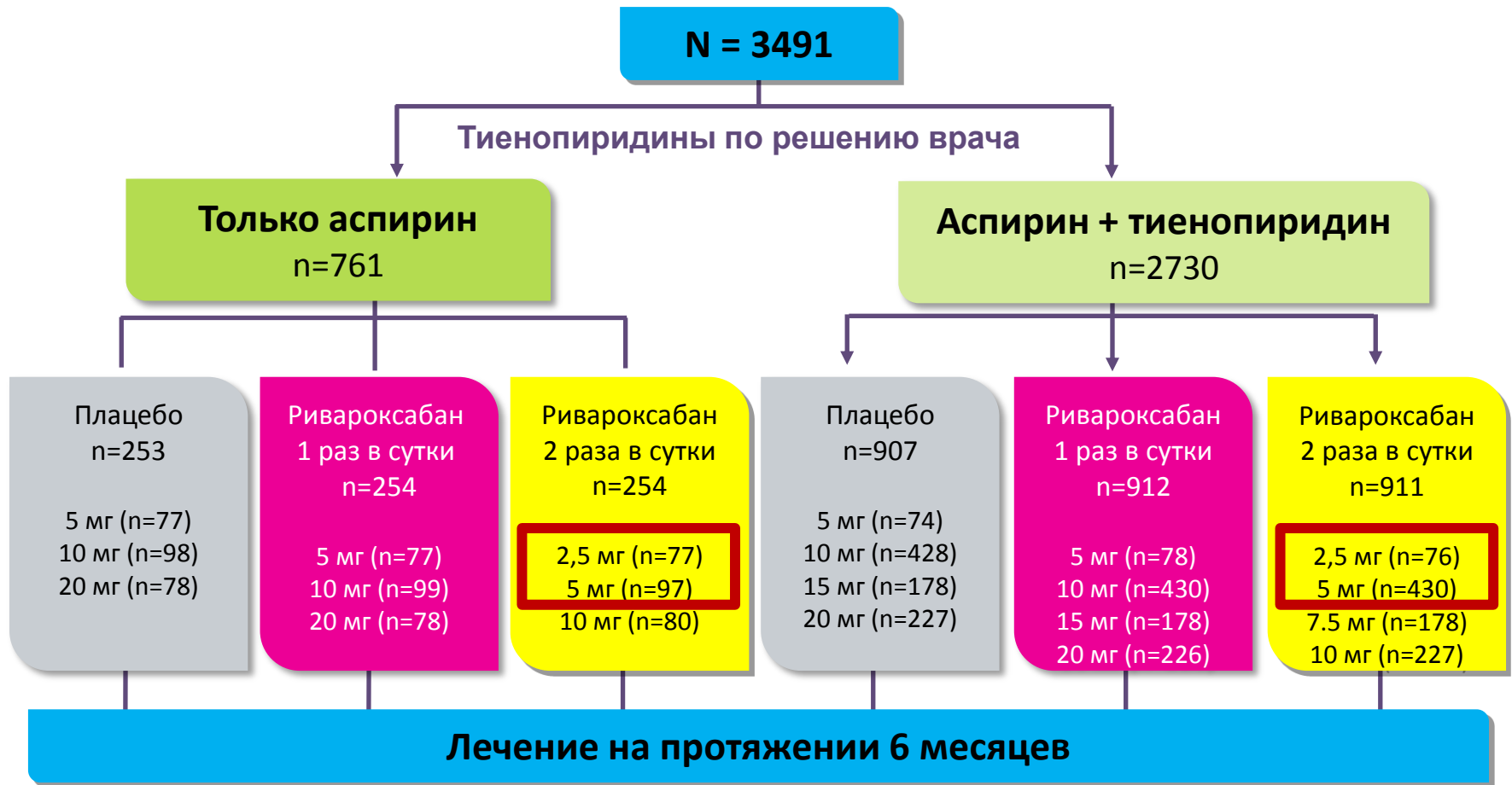


RE-DEEM: частота сердечно-сосудистых ишемических событий



- С-С смертность, ИМ без смертельного исхода или инсульт на протяжении 6 месяцев, в зависимости от рандомизации в ту или иную группу с различными дозами дабигатрана (анализ ИТТ)

ATLAS ACS TIMI 46: дизайн исследования

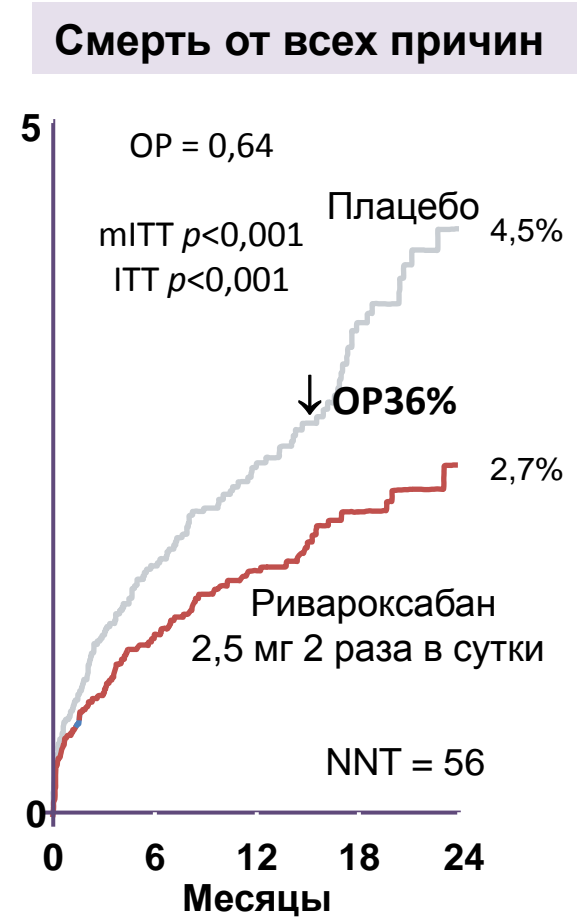
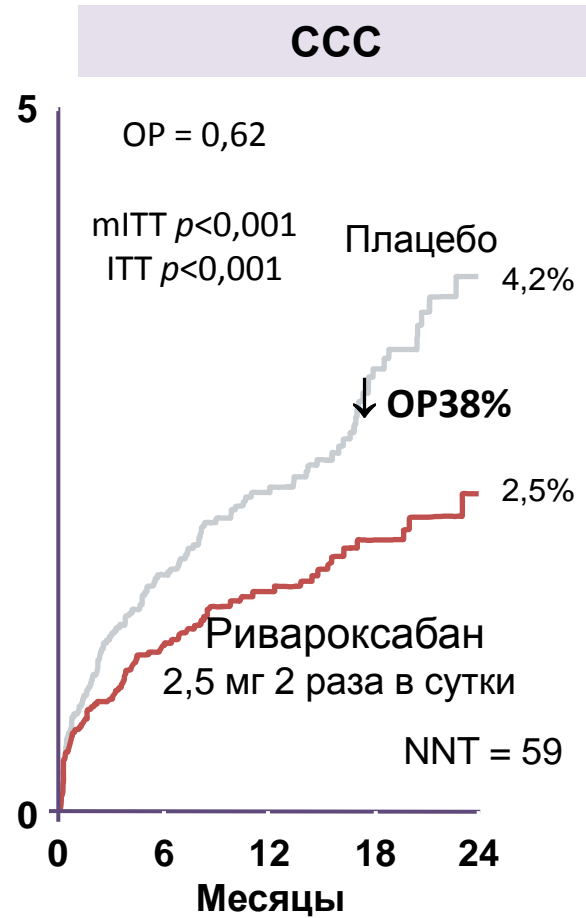
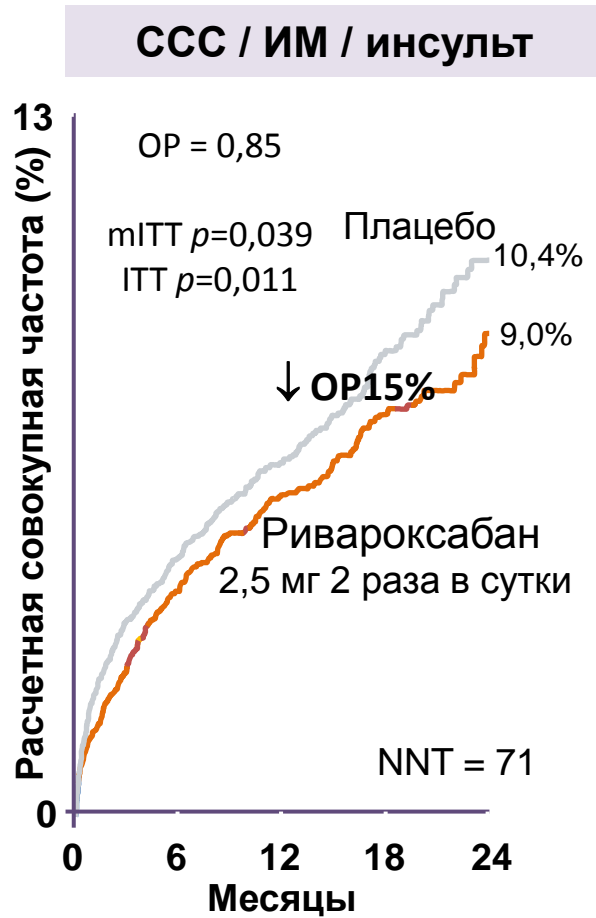


Доза аспирина: 75–100 мг

ATLAS ACS 2 TIMI 51: составляющие первичной КТ

Ривароксабан 2,5 мг x 2 раза в сутки

принимавшие аспирин+тиенопиридин



ATLAS ACS 2 TIMI 51.

Субанализ пациентов с ИМ и без ИИ/ТИА в анамнезе Ривароксабан 2,5мгх2р

Кровотечение	Плацебо N=4157	Ривароксабан 2,5 мгх2р N=4096
Большие по TIMI	0,7% (16)	1,9% (54) P<0,001
Фатальные	0,3% (8)	0,1% (3) P=НЗ
Внутричерепные	0,2% (4)	0,4% (10) P=НЗ
Внутричерепные фатальные	0,2% (3)	0,1% (2) P=НЗ

Ривароксабан 2,5мгх2р в добавлении к ДАТТ у больных, переживших ОКС: анализ подгрупп

Подгруппа	Первичная конечная точка ССС/ИМ/ИИ	ССС	Эффективность: предотвращённые ССС (не от кровот.), ИМ, ИИ Безопасность: фатальные кровот., симп. В/Ч кровот.
Все больные	ОР 0,84 ДИ (0,72—0,97) ↓АР- 1,6% NNT - 63	ОР 0,66 ДИ (0,51—0,86) ↓АР- 1,6% NNT - 63	Эффективность: -125 Безопасность: +10
Больные без ИИ/ТИА в анамнезе	ОР 0,81 ДИ (0,69—0,94) ↓АР- 1,8% NNT - 56	ОР 0,63 ДИ (0,48—0,82) ↓АР- 1,5% NNT - 67	Эффективность: -143 Безопасность: +8
Больные с ↑ маркёрами некроза и без ИИ/ТИА в анамнезе	ОР 0,80 ДИ (0,68—0,94) ↓АР- 2,1% NNT - 48	ОР 0,55 ДИ (0,41—0,74) ↓АР- 2% NNT - 50	Эффективность: -159 Безопасность: +3

Кому из больных, переживших ОКС, назначить ривароксабан в дозе 2,5 мгх 2 раза в день?



Портрет пациента

- ИМ (+) маркёры некроза
- ДАТТ: аспирин + клопидогрел
- Низкий риск кровотечения
- Без инсульта и ТИА в анамнезе

Когда начинать лечение ривароксабаном у больных ОКС?

- В исследовании ATLAS ACS2 TIMI 51 - время от возникновения эпизода до назначения ривароксабана составило - 4,7 дней (от 3,2-х до 6,0 дней)
- Сразу после стабилизации больного ОКС
 - после срочного ЧКВ в первые сутки
 - после прекращения лечения парентеральными антикоагулянтами

Как долго лечить ривароксабаном (2,5мгх2р) больных, переживших ОКС?

- 12 месяцев
- Решение о продлении до 24 месяцев принимать на индивидуальной основе (данные ограничены)

Рекомендации ЕОК

Европейские рекомендации по лечению ИМ с ↑ST, 2012 год

Назначение Ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза может быть рассмотрено (*may be considered*) у отдельных больных с низким риском кровотечения, получающих аспирин и клопидогрел **(IIb B)**

Европейские рекомендации по реваскуляризации, 2014 год

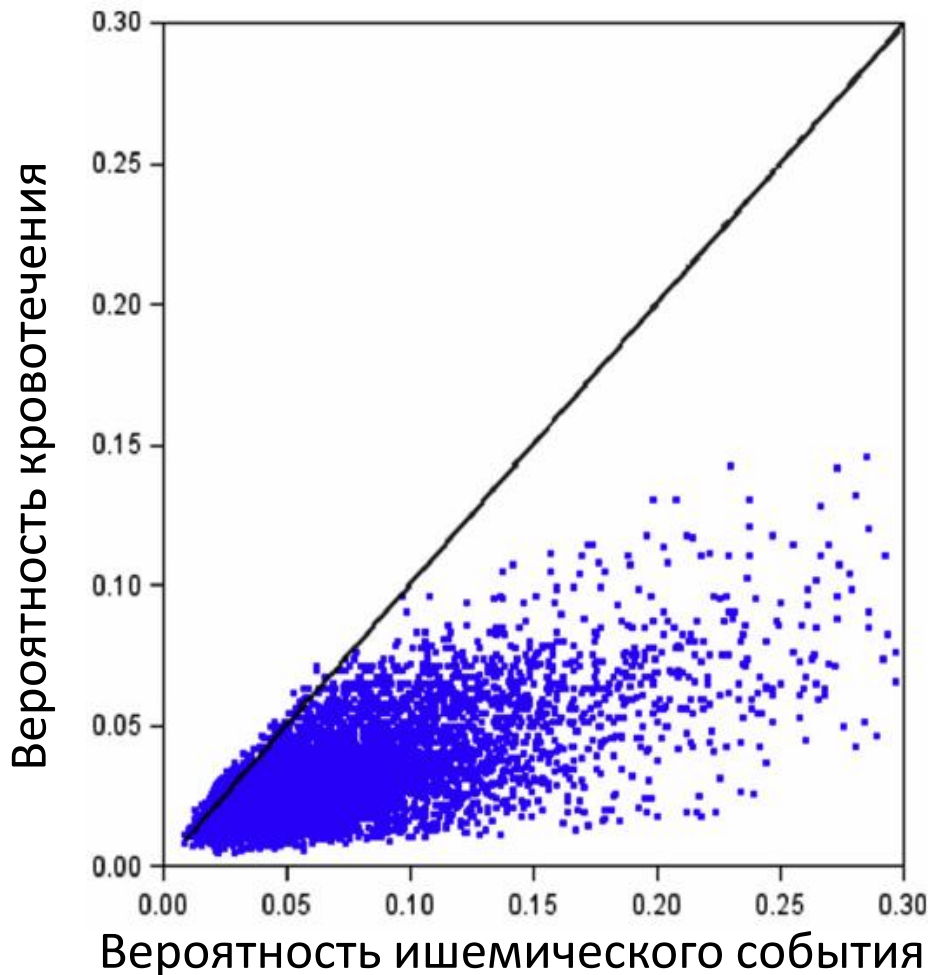
Назначение Ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза может быть рассмотрено (*may be considered*) у отдельных больных ОКС с низким риском кровотечения, подвергнутых ЧКВ и получающих аспирин и клопидогрел **(IIb B)**

Европейские рекомендации по лечению ОКС без ↑ST, 2015 год

Больным ОКСбпST, получающим аспирин и клопидогрел, с низким риском кровотечения и без инсульта или ТИА в анамнезе, после прекращения лечения парентеральными антикоагулянтами возможно назначение ривароксабана в дозе 2,5мгх2 раза в день на срок до 1 года **(IIb B)**

У большинства больных ОКС риск ишемических событий превышает риск кровотечения

Вероятность ишемических событий (ССС, ИМ, ТС определённый и вероятный) и средних и крупных кровотечений (GUSTO), рассчитанная для каждого больного
Анализ популяции PROTECT (n=8709), PROTECT US (n=1108)



За 4,1 года случилось
Кровотечений – 260 (2,8%)
Ишемических событий - 595 (6,3%)

- У 97% больных вероятность ишемического события превышала вероятность кровотечения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Риск повторных ишемических событий у больных, переживших ОКС, не смотря на проводимую ДАТТ, остаётся достаточно высоким
- У больных ОКС риск ишемических событий (ИМ/ИИ) выше риска крупных кровотечений
- Активация каскада свёртывания крови у больных, переживших ОКС, сохраняется длительное время
- Присоединение пероральных антикоагулянтов к длительной ДАТТ у больных ОКС представляется логичным
- Ривароксабан 2,5мгх2р первый пероральных АКГ для которого удалось найти дозу, которая при добавлении к комбинации аспирина и клопидогрела у больных ИМ без инсульта в анамнезе и с низким риском кровотечений, снижает частоту ишемических событий и смерти при приемлимом риске кровотечений