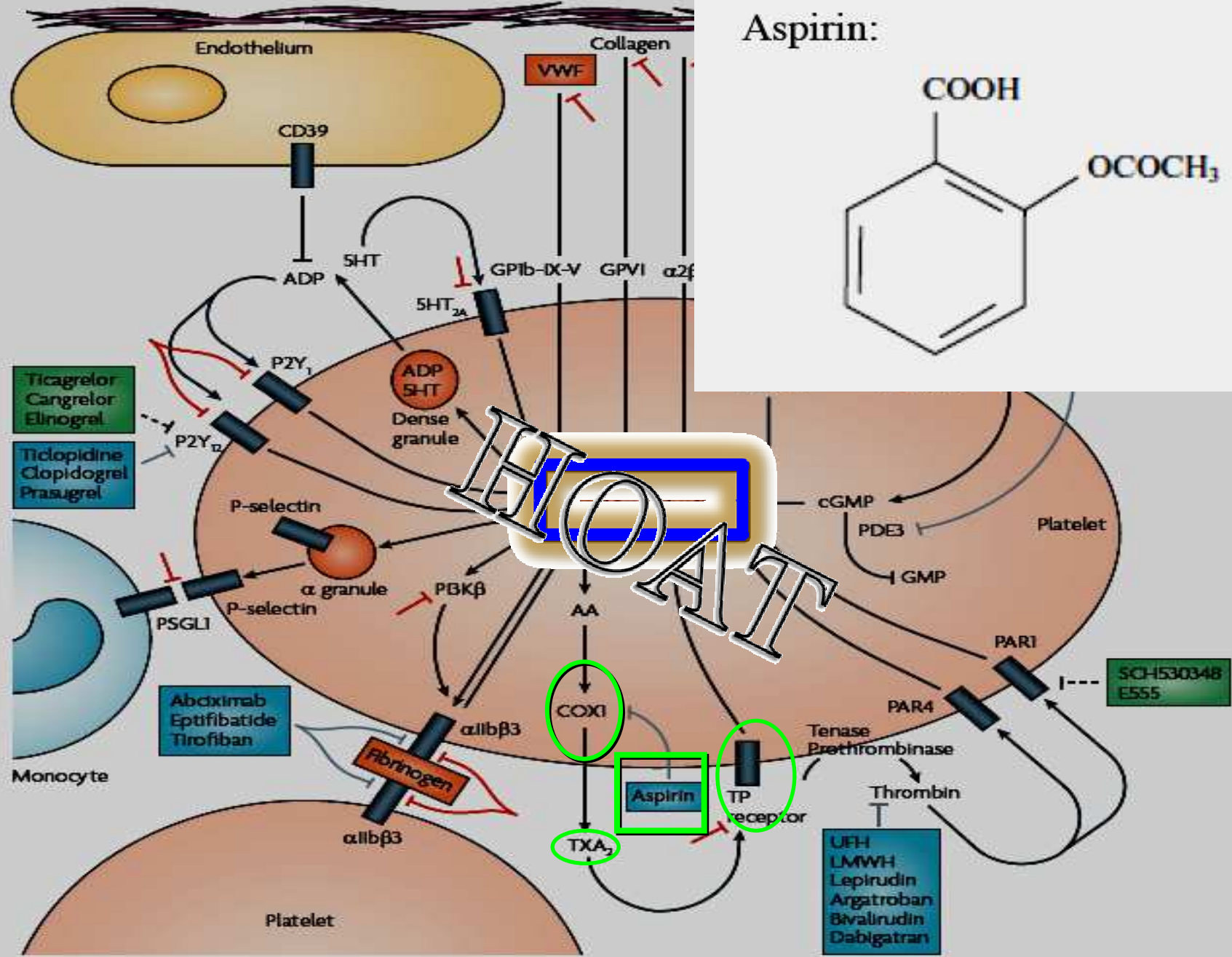


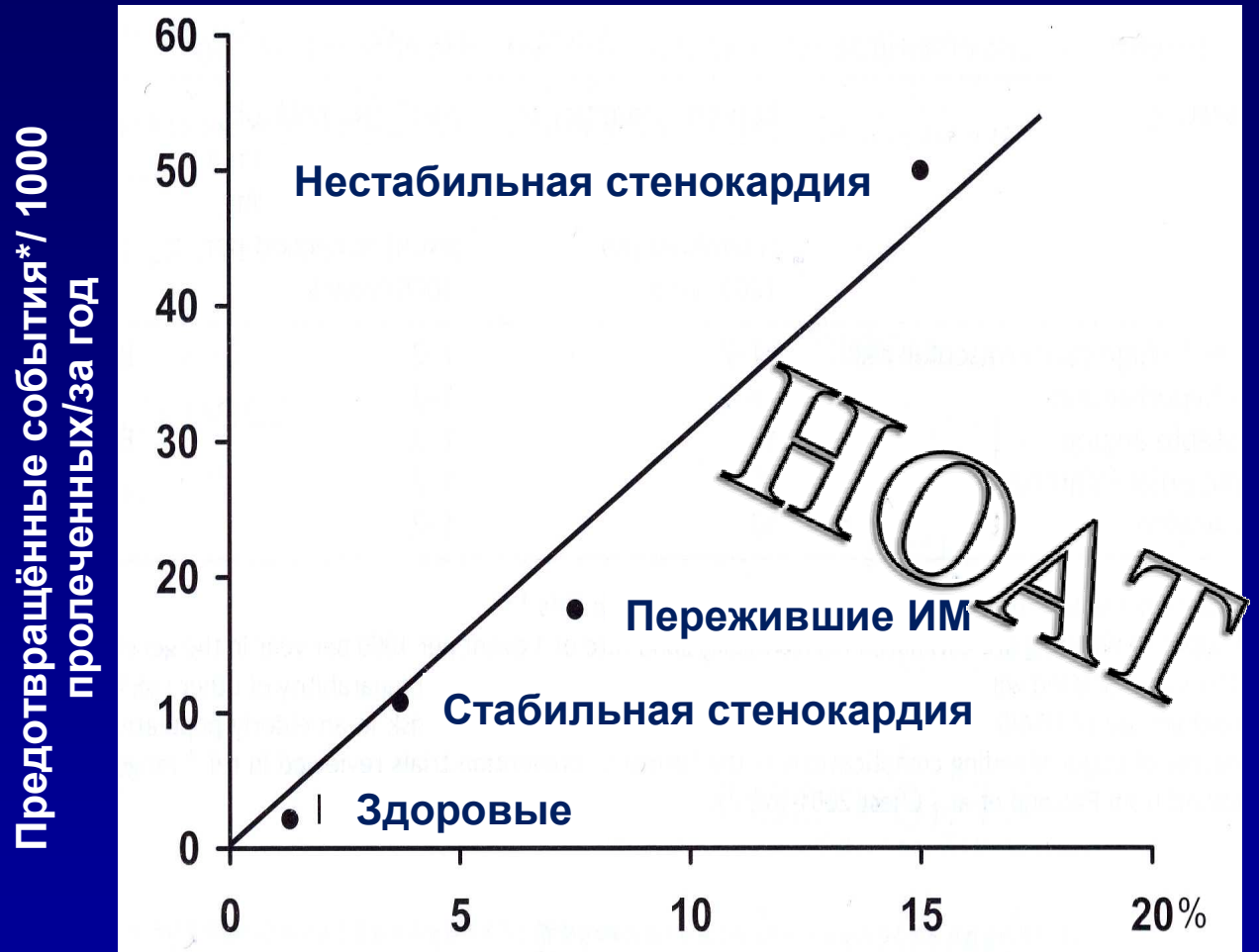
Фармакология антитромбоцитарных препаратов, доказавших свою эффективность при ОКС

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

12 апреля 2011 года



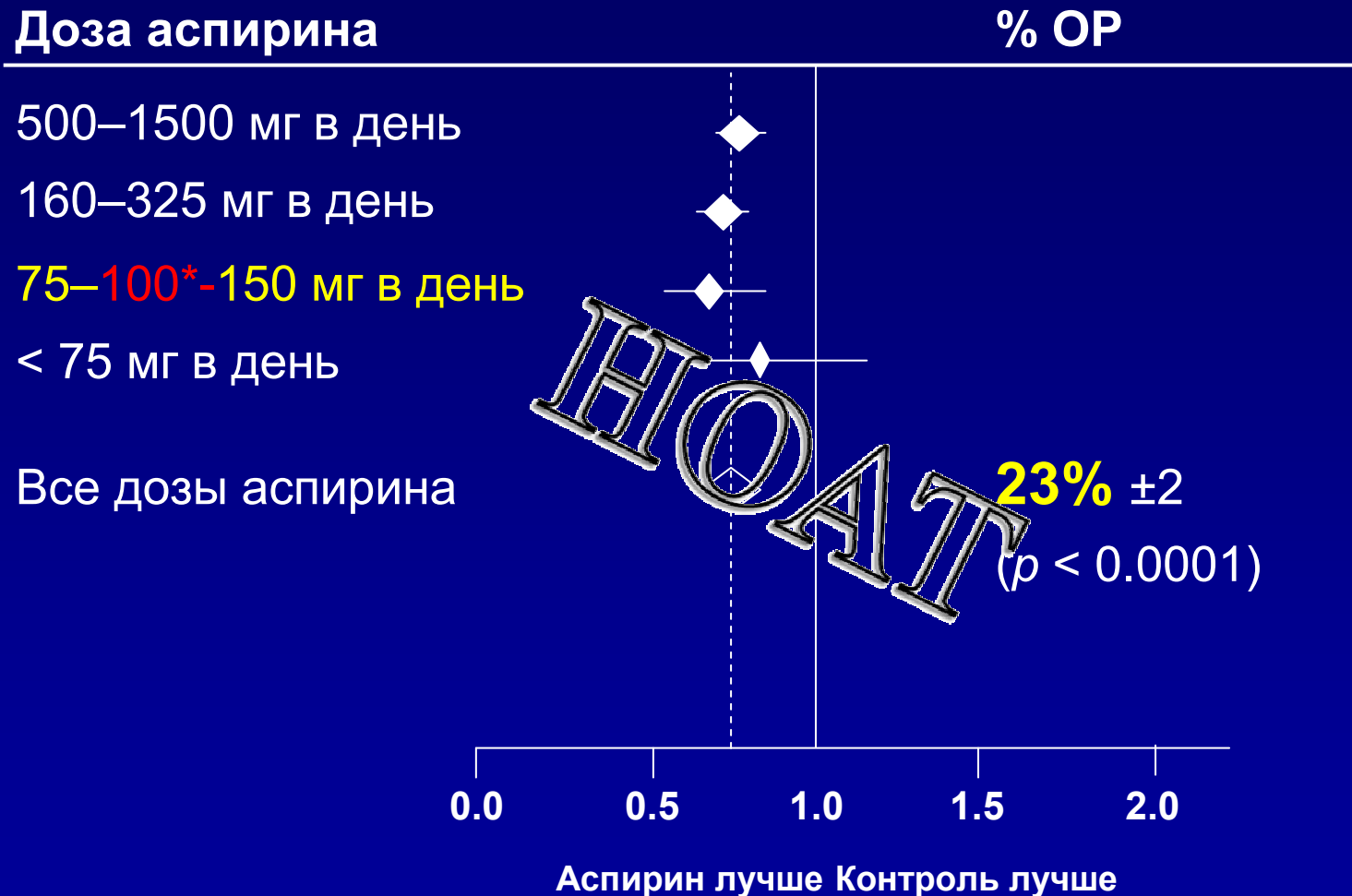
□ Риск сосудистого события определяет эффективность профилактики аспирином



Ежегодный риск сосудистого события* на плацебо
*-ИМ+ИИ+ССС

Чем выше риск,
тем больше
эффективность
аспирина.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКИХ (75-150 мг) ДОЗ АСПИРИНА



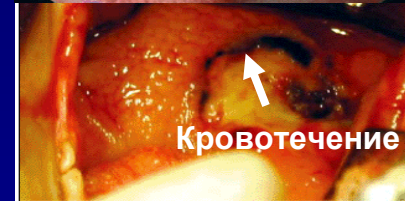
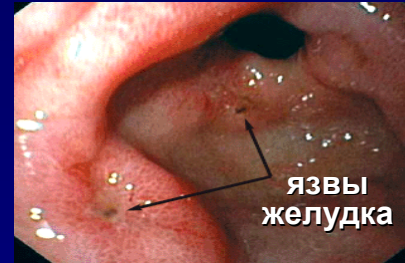
Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71–86.

**- Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents, European Heart J 2004, 25,166-181*

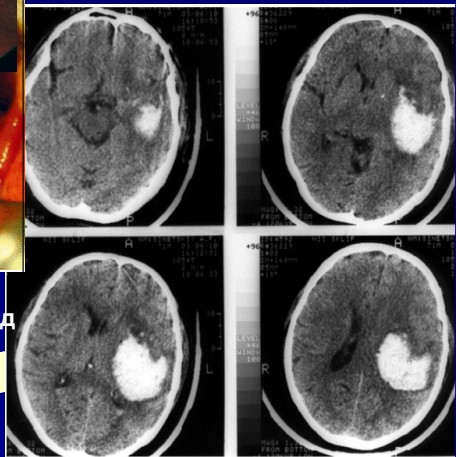
Риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ, связанный с приемом АСК



- на 50% ↓ ССС/ИМ при ОКС без ↑ ST
(Theroux et al 1988, 1993; RISK)
- ↓ риск смерти при ИМ (ISIS-2)
- на 25% ↓ риск ИМ/ИИ/ССС при длительном приёме
(Cairns et al, 1989; Wallentin, 1991)



Кровотечение из язв ЖКТ:
- 2 случая : 1000 больных в год



**Аспирин
при ОКС**

«Резистентность» к аспирину

«КЛИНИЧЕСКАЯ»

- ... неспособность предотвратить тромботический эпизод конкретного больного...

«БИОХИМИЧЕСКАЯ»

... недостаточное подавление функции тромбоцитов по данным различных лабораторных тестов...

- Агрегация тромбоцитов (AT, Verify Now, PF-100)
- 15-гидро ТХВ₂ в моче
- Маркеры активности тромбоцитов
- 976 больных, включённых в HOPE
- Содержание ТХВ₂ - предиктор риска ИМ и сос.смерти. (Eikelboom et al.; 2002)
- У больных с АР (метод RPFA) в три раза выше риск развития ИМ/ИИ/СМ (Gum et al, 2003)

КАК ЧАСТО ОБНАРУЖИВАЮТ «РЕЗИСТЕНТНОСТЬ» К АСПИРИНУ?

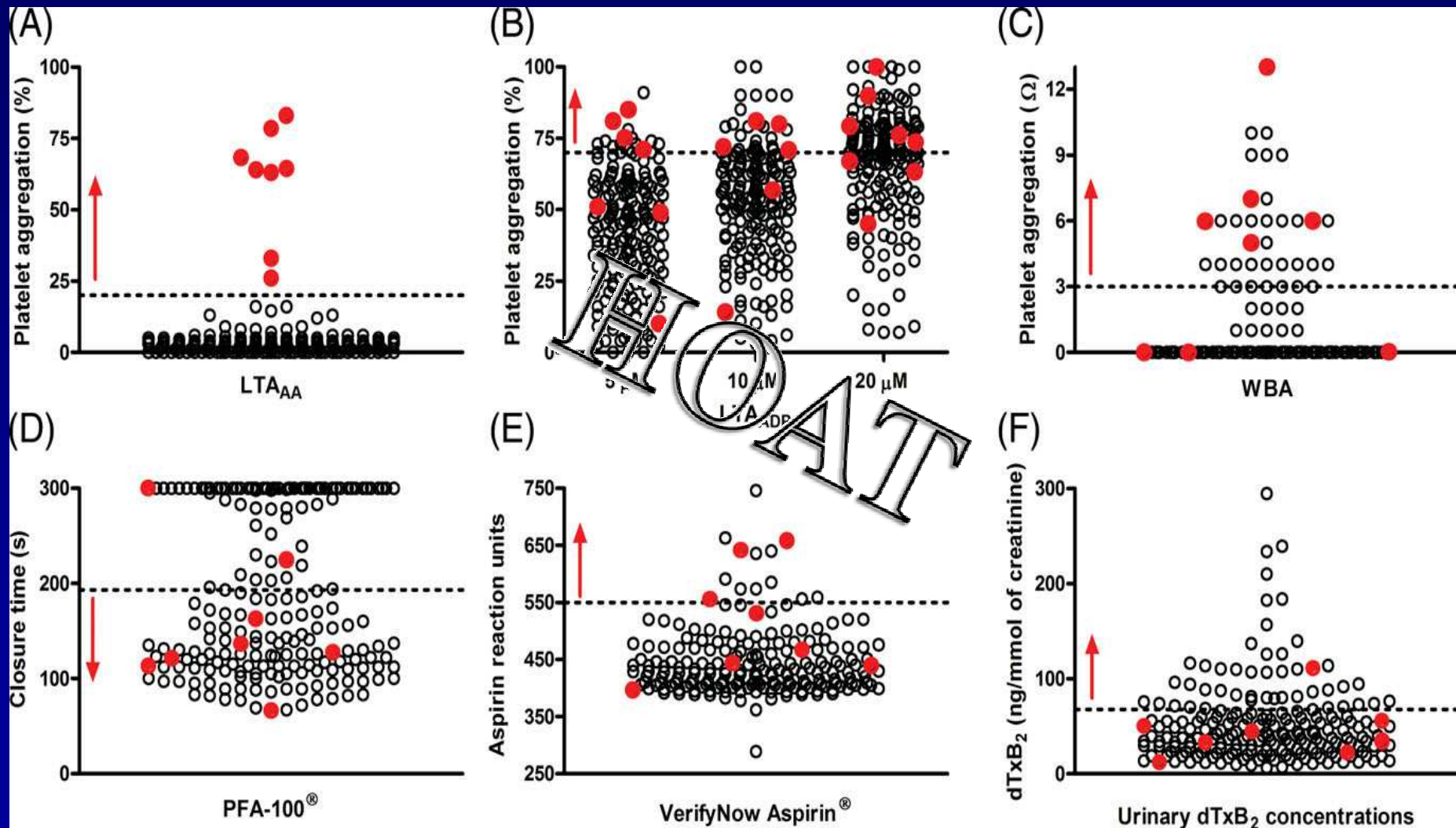
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАВИСИТ ОТ СПОСОБОВ
ДИАГНОСТИКИ (GUM ET AL, 1988)

- АКШ (325 мг) - 43%
- ОИМ (75-160 мг) - 9%
- острый инсульт (500мг) - 36%
- АТАНК (100 мг) - 60%
- стабильная стенокардия (325 мг) 5,5-9,5%

(McKee et al., Thromb Haemost 2002;88:711-5)

«Резистентность» к аспирину: сравнение 6-и методов оценки функции тромбоцитов

201 б-ной стаб. ИБС, получавший аспирин ≥ 80 мг/сутки, ≥ 1 месяца

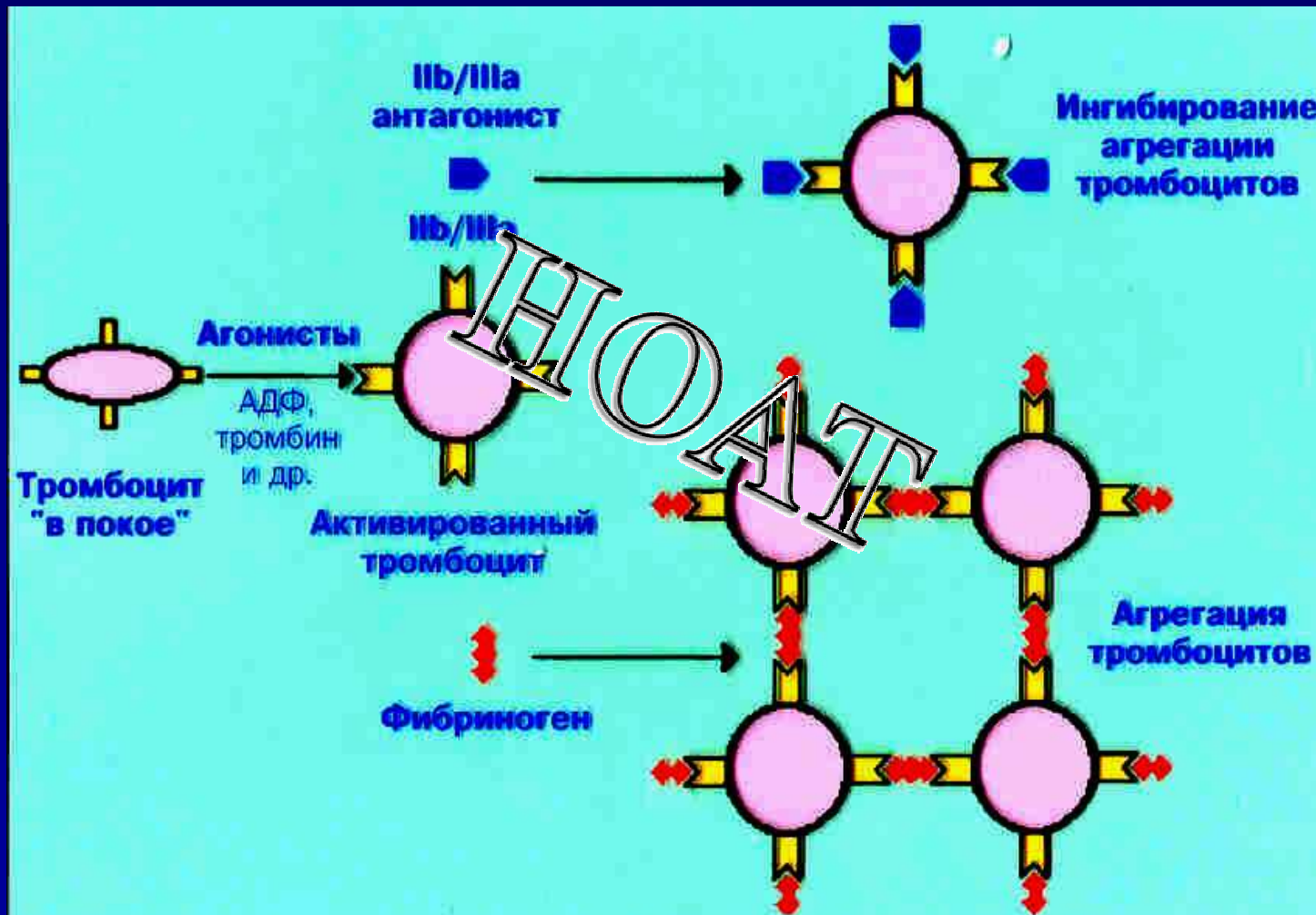


Межиндивидуальная вариабельность в реакции на пероральный антитромбоцитарный препарат

(Позиция рабочей группы по изучению резистентности к антитромбоцитарным препаратам секции по серд.-сос вмешательствам ТРОК, согласованная с рабочей группой по Тромбозам ЕОК, ЕНТ, 2009, 30, 426-436)

1. В настоящее время нет достаточного количества данных, указывающих, что рутинное исследование/мониторирование функции тромбоцитов в период приёма антитромбоцитарных препаратов может привести к клинически значимым преимуществам
2. В случае выявления лабораторных признаков резистентности прежде всего следует убедиться в том, что пациент действительно принимает лекарство
3. В академических центрах с опытом исследования функции тромбоцитов в отдельных случаях (например, у больного с множеством ФР и рецидивирующими тромбозами стентов, возникающими на фоне стандартной терапии) возможен индивидуальный подбор дозы антитромбоцитарных препаратов. При этом, данный подход следует рассматривать как исследовательский, т.к. доказательств его эффективности пока нет.

Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

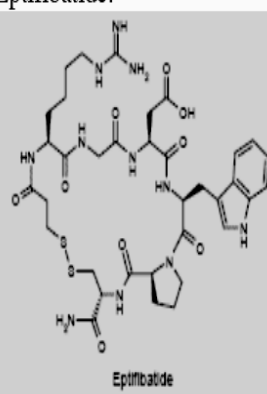


Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов

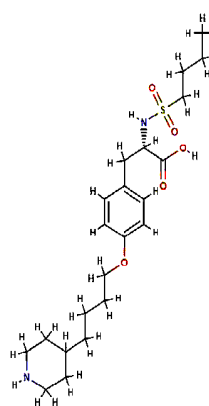
Abciximab:



Eptifibatid:



Tirofiban:



Монафрам
(РФ)

	Абсиксимаб (Реоприв) Bristol-Myers Squibb	Эптифибатид (Интегрилин) Cor Therapeutics Shering Plough	Тирофибан (Аграстат) Merck	Монафрам РК НПК МЗ РФ
Тип	антитело	пептид	не пептид	антитело
Мол. масса (Д)	≈ 50 000	≈ 800	≈ 500	~100000
Связывание с тромбоцитами	часы	секунды	секунды	часы
T1/2 в плазме	минуты	2,5 часа	2,0 часа	< 3 часов
Длительность восстановления функ. тромбоцитов на 50%	12 часов	2- 4 часа	≈ 4 часа	>24 часов
Связь с другими интегринами	α5β3 Mac-1	-	-	-

ИИОАТТ

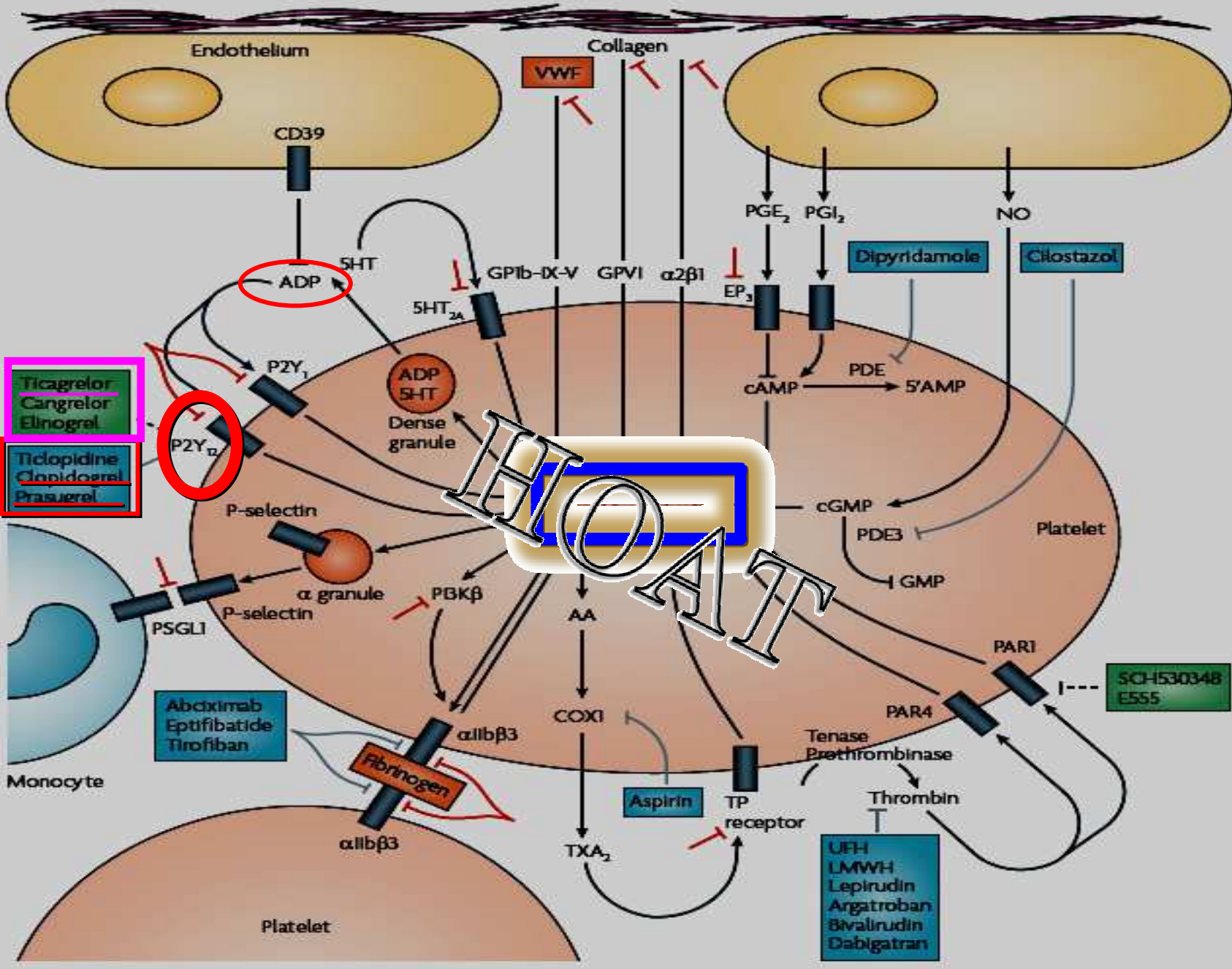
Ингибиторы

P_2U_{12} рецепторов тромбоцитов

- Клопидогрел
- Празугрел
- Тикагрелор
- Кангрелор
- Элиногрел

ТНОАТ

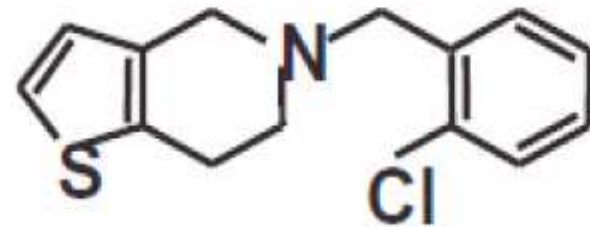
тиенопиридины



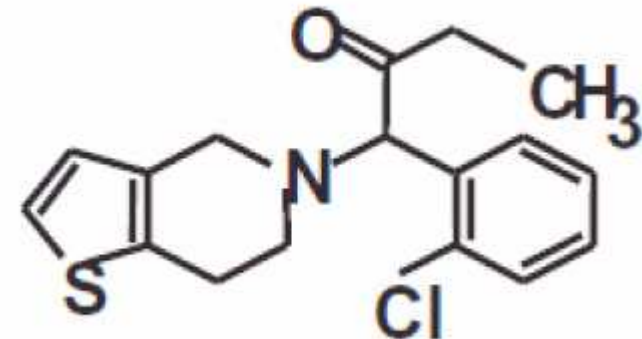
15-ЛЕТНЯЯ ИСТОРИЯ КЛОПИДОГРЕЛА

ТИКЛОПИДИН
1-е поколение

Ticlopidine:



Clopidogrel:

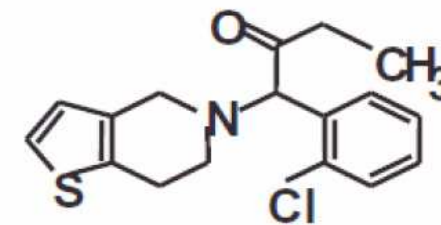


КЛОПИДОГРЕЛ
2-е поколение

ИНОАТ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Clopidogrel:



- селективная блокада АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов
- Пролекарство, 2 превращения в печени в активный метаболит (нет эффекта in vitro)
- необратимо модифицирует АДФ-рецептор $P2Y_{12}$ → ↓ стимуляции аденилатциклозы с помощью АДФ
- ↓ АДФ-связывающих мест → изменение аффинности рецептора
- устойчивая модификация $P2Y_{12}$ рецептора, зависит от длительности приёма, дозы
- Мах эффект: 400 мг → 2 часа; необходимость нагрузочной дозы
- 75 мг → 4-7 дней ($T_{1/2} = 8ч.$)
- функция тромбоцитов восстанавливается через 7 дней после отмены

КОМБИНАЦИЯ АСТИРИНА И КЛОПИДОГРЕЛА КАК СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ

ПРЕИМУЩЕСТВА ДОКАЗАНЫ

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



Антитромботическая поддержка ЧКВ: применение клопидогрела (рекомендации ЕКО, 2010)

Насыщающая доза:

- 300 мг > 6 часов до планового ЧКВ;
- 600 мг за 2-6 часов до планового ЧКВ;
- 600 мг немедленно при ОКС.

Продолжительность приема 75 мг/сут:

- 1 месяц: плановое ЧКВ & непокрытый стент;
- 6-12 месяцев: стент с антипролиферативным покрытием;
- 12 месяцев после ОКС, независимо от типа стента.

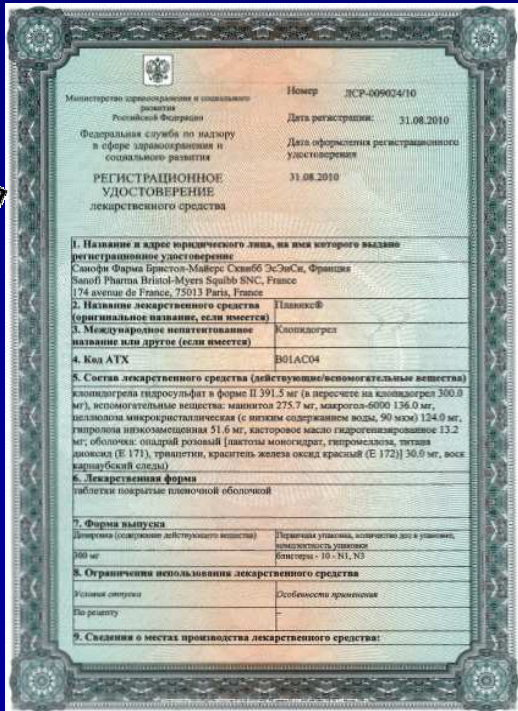


300 мг=4 таблетки по 75 мг

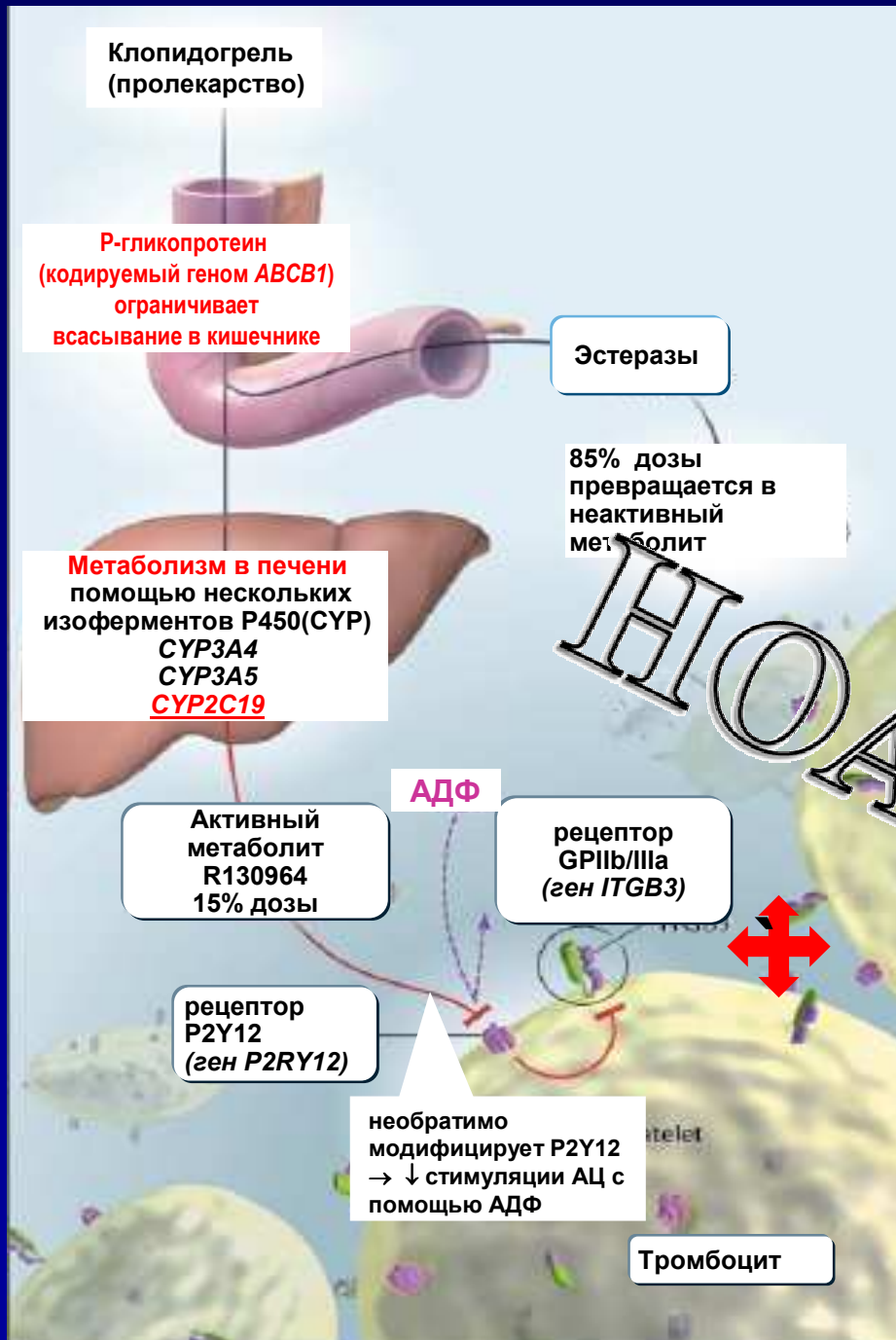
600 мг=8 таблеток по 75 мг

31.08.2010 в Р.Ф.
зарегистрирована таблетка
клопидогрела, содержащая
300 мг

ИПО
АТ



БЕЛКИ С ИЗВЕСТНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АКТИВНОСТЬ КЛОПИДОГРЕЛЯ



НОАТ

Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events

Tabassome Simon, M.D., Ph.D., Céline Verstuyft, Pharm.D., Ph.D., Murielle Mary-Krause, Ph.D., Lina Quteineh, M.D., Elodie Drouet, M.Sc., Nicolas Méneveau, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Ph.D., Jean Ferrières, M.D., Nicolas Danchin, M.D., Ph.D., and Laurent Becquemont, M.D., Ph.D., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators

This article (10.1056/NEJMoa0808227) was published at NEJM.org on December 22, 2008.

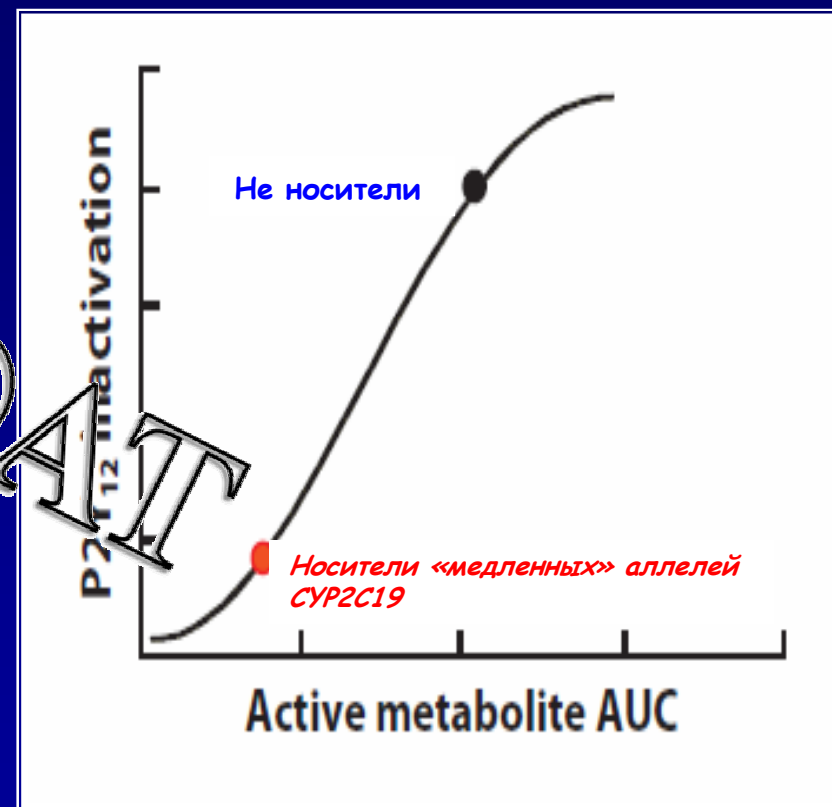
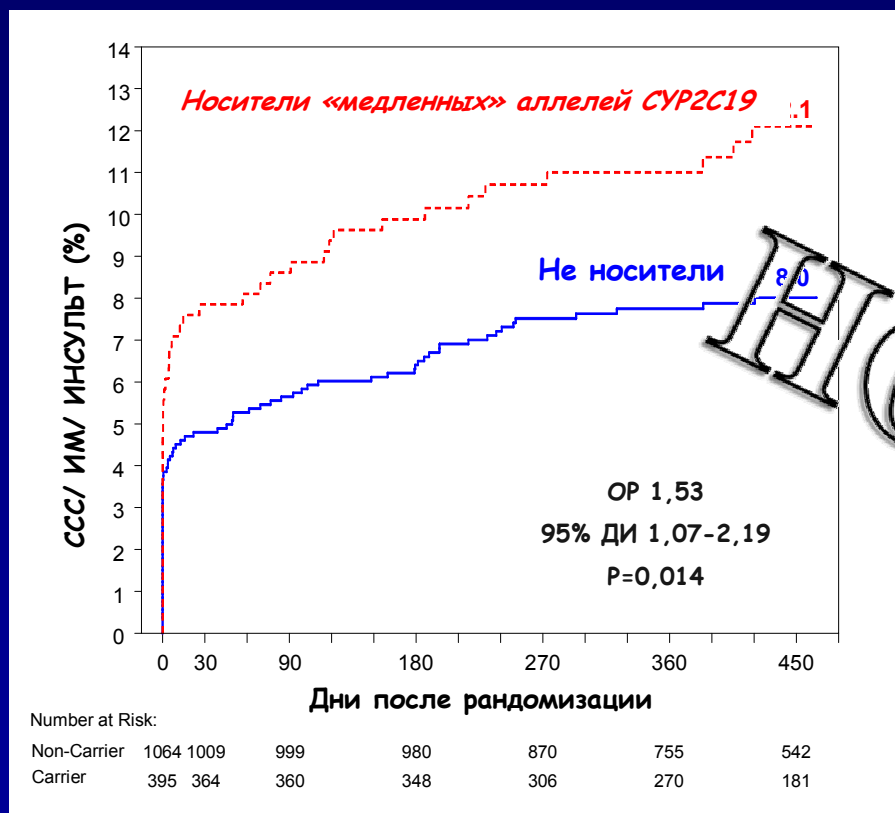
N Engl J Med 2009;360:363-75.

Генетические особенности, определяющие чувствительность к клопидогрелу

Вариант CYP2C19	Действие	Частота аллелей	Частота носительства
*2	Снижение функции /доминантный	15%	25%
*3	Снижение функции	Менее 1%	Очень редко
*4	Снижение функции/рецисивный	1%	2%
*5	Снижение функции	Менее 1%	Очень редко
*6	Снижение функции	Менее 1%	Очень редко
*17	Повышение функции	20%	35%

Носительство генотипа CYP2C19 и исходы у больных, принимавших клопидогрел

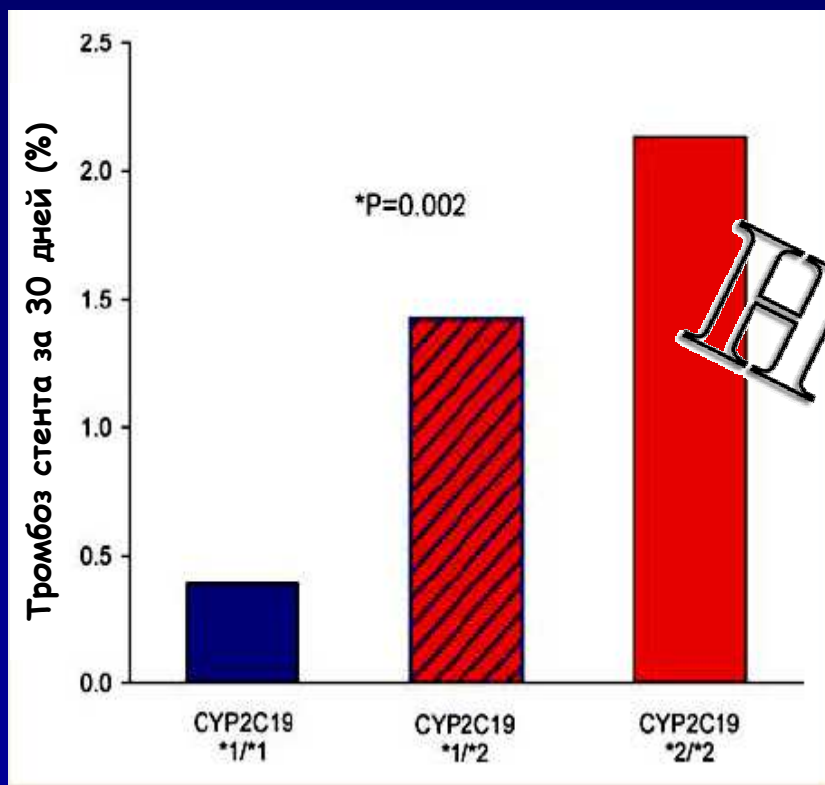
ССС/ИМ/ИНСУЛЬТ



* «Носители» составляют ~30% среди европейцев

■ Похоже, что у носителей генотипа CYP2C19 эффективность клопидогреля снижена

Тромбозы стентов и варианты носительства CYP2C19 у больных ОКС, получающих клопидогрел

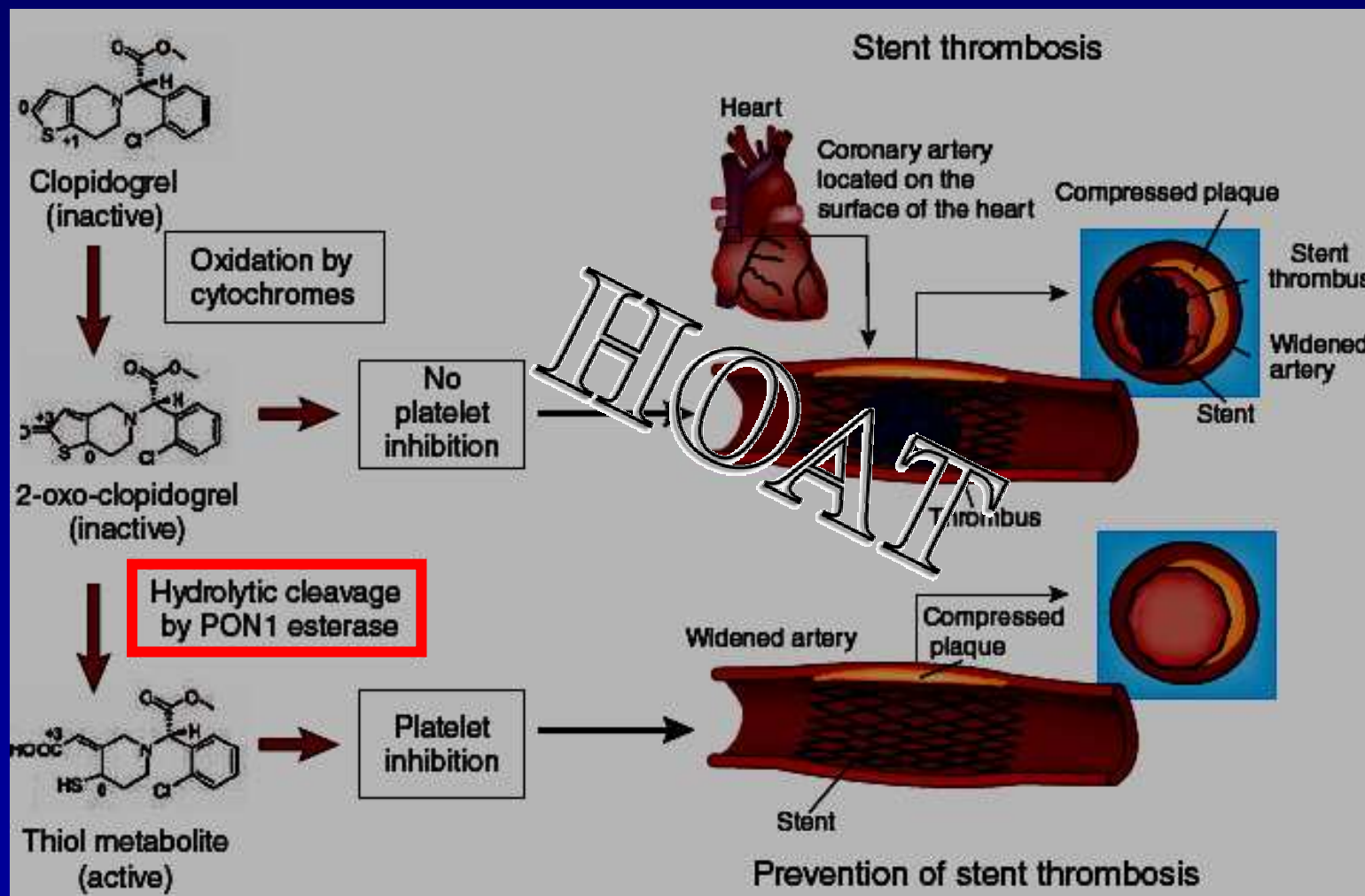


Вариант CYP2C19	ОР (95%ДИ)	%
*1/*1 (дикий тип)	1	0,87%
*1/*2 (гетерозигота)	3,34 (1,84=5,93)	2,94%
*2/*2 (гомозигота)	4,68 (1,55-14,11)	4,87%

D.Sibbing et al., EHJ 2009;30, 916-922.

Hulot JS, et al JACC 2010;56,134-43

- Параоксоназа-1 фермент биоактивации клопидогрела
- Изучали генотип *PON1 Q192R* после ЧКВ на клопидогреле



Eric J Topol & Nicholas J Schork

VOLUME 17 | NUMBER 1 | JANUARY 2011 NATURE MEDICINE

□ У носителей PON1 QQ192 :

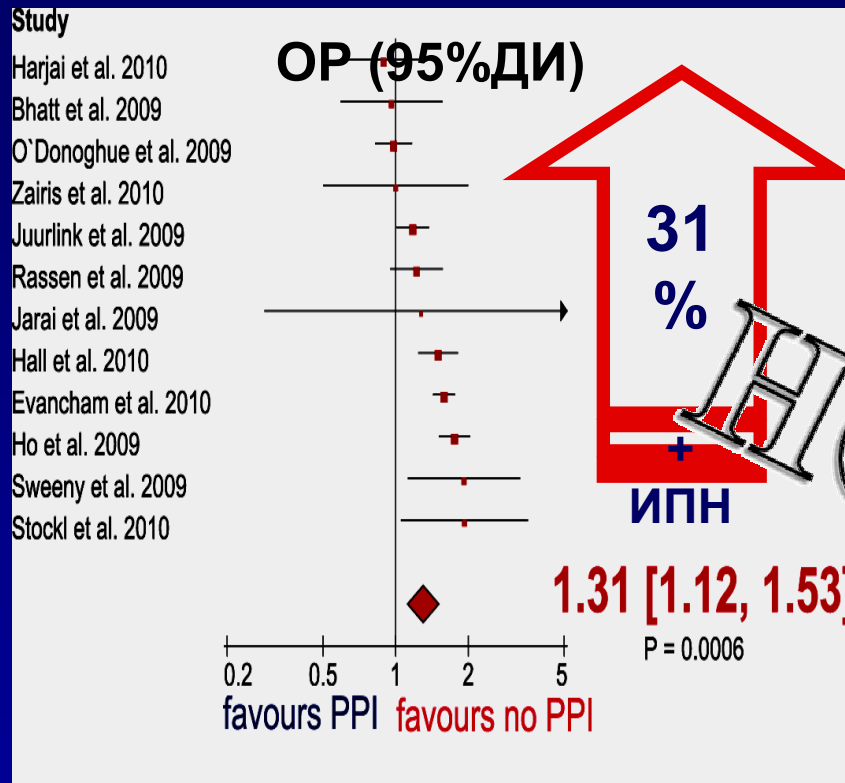
- чаще тромбоз стента
- ниже активность PON1
- меньше активного метаболита клопидогрела

Генотип PON1	Стандартизованный <u>ОР</u> тромбоза стента (95%ДИ)	p
RR 192	1 референсный	
QR 192	4,52 (1,81-11,28)	0,001
QQ 192	12,9 (4,54-95,48)	<0,001
PON1-активность в плазме, nmol min⁻¹ ml⁻¹		
Верх.терциль (≥180,4)	1 референсный	
Средний терциль (<180,4-104,9)	7,14(2,93-19,23)	<0,001
Нижний терциль (<104,9)	22,22(6,67-76,92)	<0,001
Активный метаболит клопидогрела (Стах, ng ml⁻¹)		
Верх.терциль (≥22,85)	1 референсный	
Средний терциль (<22,85-11,57)	6,33(2,57-15,63)	0,001
Нижний терциль (<11,57)	17,24(5,08-58,82)	<0,001

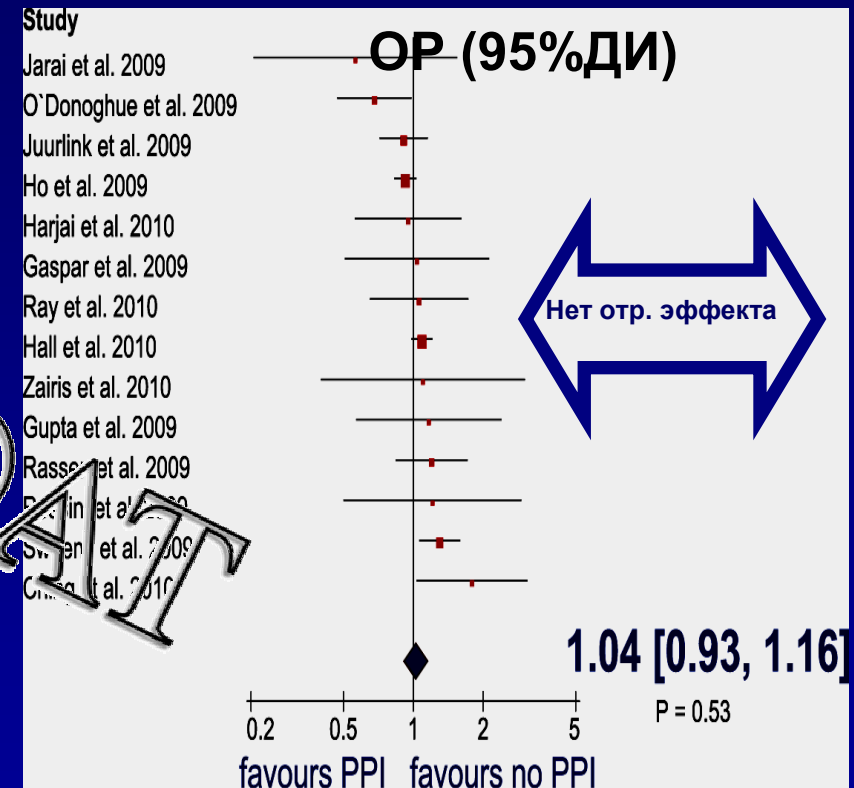
Метаболизм клопидогреля и омепразола



ИНФАРКТ МИОКАРДА



СМЕРТНОСТЬ



Jolanta SILLER-MATULA et al
 Medical University of Vienna,
 Heinrich-Heine-University, Düsseldorf,
 Kaiser-Franz-Joseph Hospital, Vienna,
 Wilhelminenhospital, Vienna

КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ЖКТ

Study

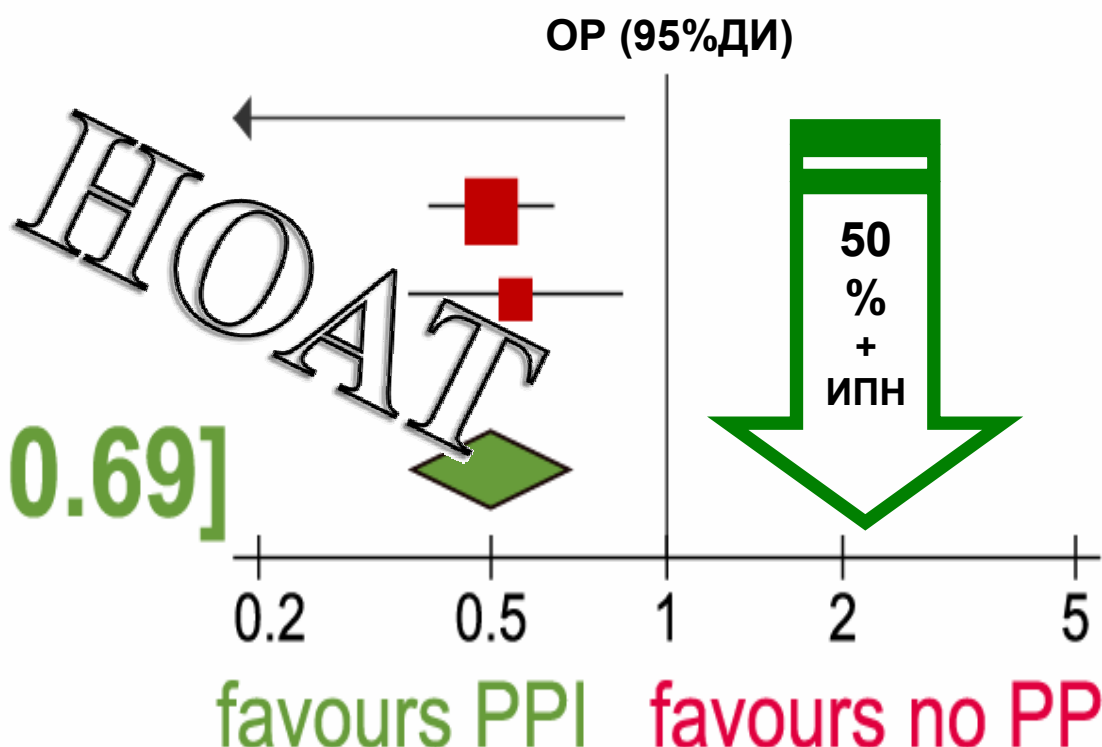
Ng et al. 2008

Ray et al. 2010

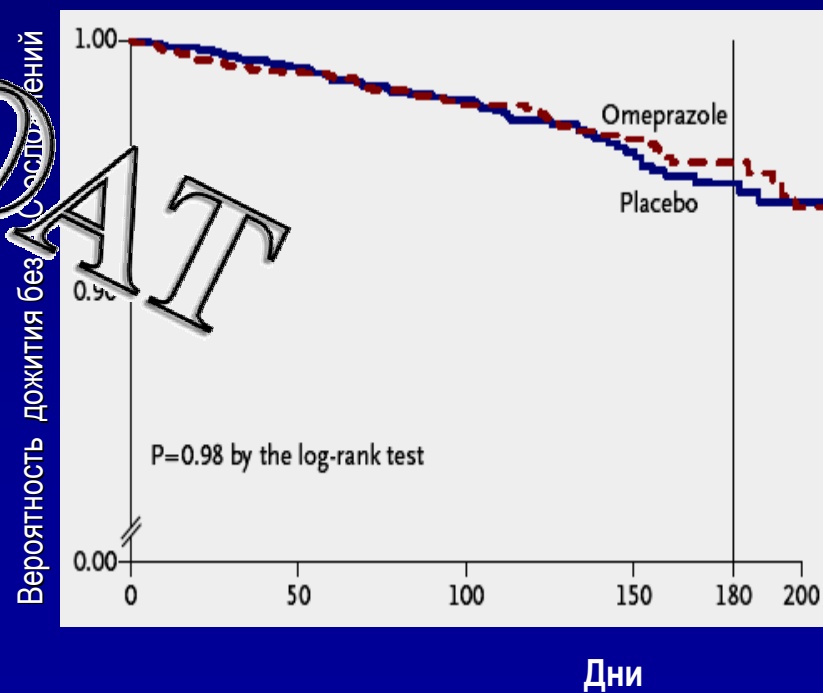
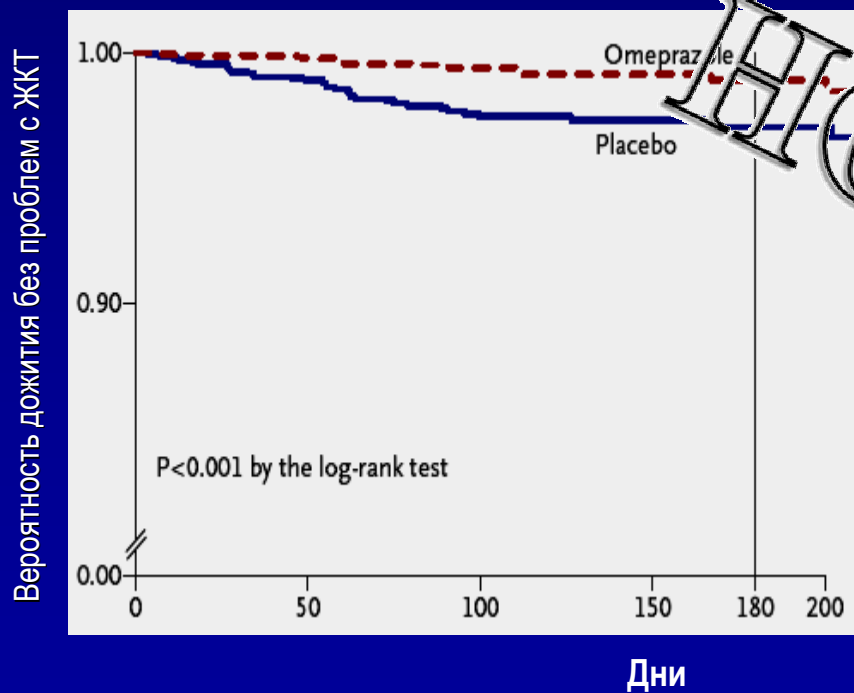
Bhatt et al. 2009

0.50 [0.37, 0.69]

P < 0.0001



- CGT-2168 (75 мг клопидогреля+ 20 мг омепразола) у больных с показаниями к клопидогрелю (после ОКС или ЧКВ)
- 3627 больных из 5000 запланированных
- Средний период наблюдения 133 дня, макс.362 дня
- Ограничения: прекращено досрочно из-за банкротства спонсора
- К (.) ЖКТ: кровотечения+язвы+эрозии+ перфорации
- К (.) СЕР-СОС: ССС+ИМ+ИИ+АКШ/ЧКВ



❑ Производитель Плавикса и FDA не рекомендуют назначать клопидогрель вместе с омепразолом



ИНОВАТ

Клиническое значение взаимодействия клопидогреля и ИПН окончательно не определено. Тем не менее, производитель оригинального клопидогреля не рекомендует одновременный приём клопидогреля и препаратов, ингибирующих систему CYP2C19. Эксперты сходятся на том, что врачам надо учитывать имеющиеся данные и соблюдать осторожность, которая заключается в том, что пациентам, принимающим клопидогрель, следует назначать ИПН только при наличии очевидных желудочно-кишечных проблем, которые не контролируются H₂-антагонистами. До получения результатов рандомизированных контролируемых исследований отношение к предложению применять ИПН для защиты желудка у всех больных с высоким риском желудочно-кишечных осложнений, использующих в составе многокомпонентной антитромботической терапии клопидогрель, остаётся не ясным.

Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention The GRAVITAS Randomized Trial

Попытка найти взаимосвязь между подавлением
функции тромбоцитов и исходами больных после ЧКВ
(поиск суррогатной точки для оценки
антитромбоцитарных препаратов)

GRAVITAS ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

5429 больных обследованных на VerifyNow P2Y12
Через 12-24 часов после ЧКВ

Все получили клопидогрел+аспирин

2214 (41%)
Высокая остаточная реактивность
тромбоцитов
(PRU \geq 230)

3215 (59%)
Без высокой остаточной
реактивности тромбоцитов
(PRU < 230)

Клопидогрел
Высокие дозы
600+150 мг 6мес.
N=1109

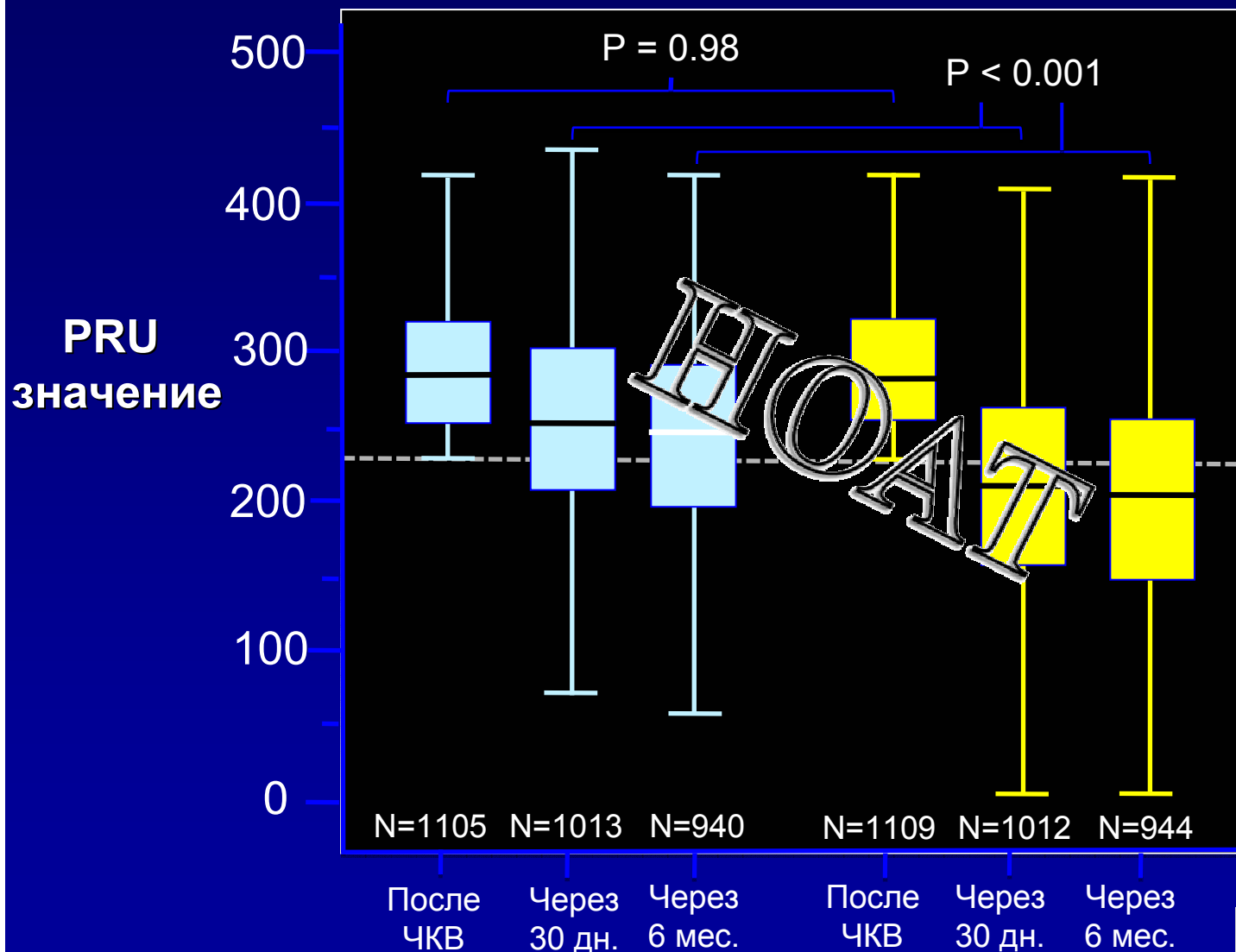
Клопидогрел
Стандартные дозы
75 мг 6 мес
N=1105

Клопидогрел
Стандартные дозы
75 мг 6 мес
N=586

Фармакодинамика: стандартная против высокой дозы клопидогрела.

Стандартная доза

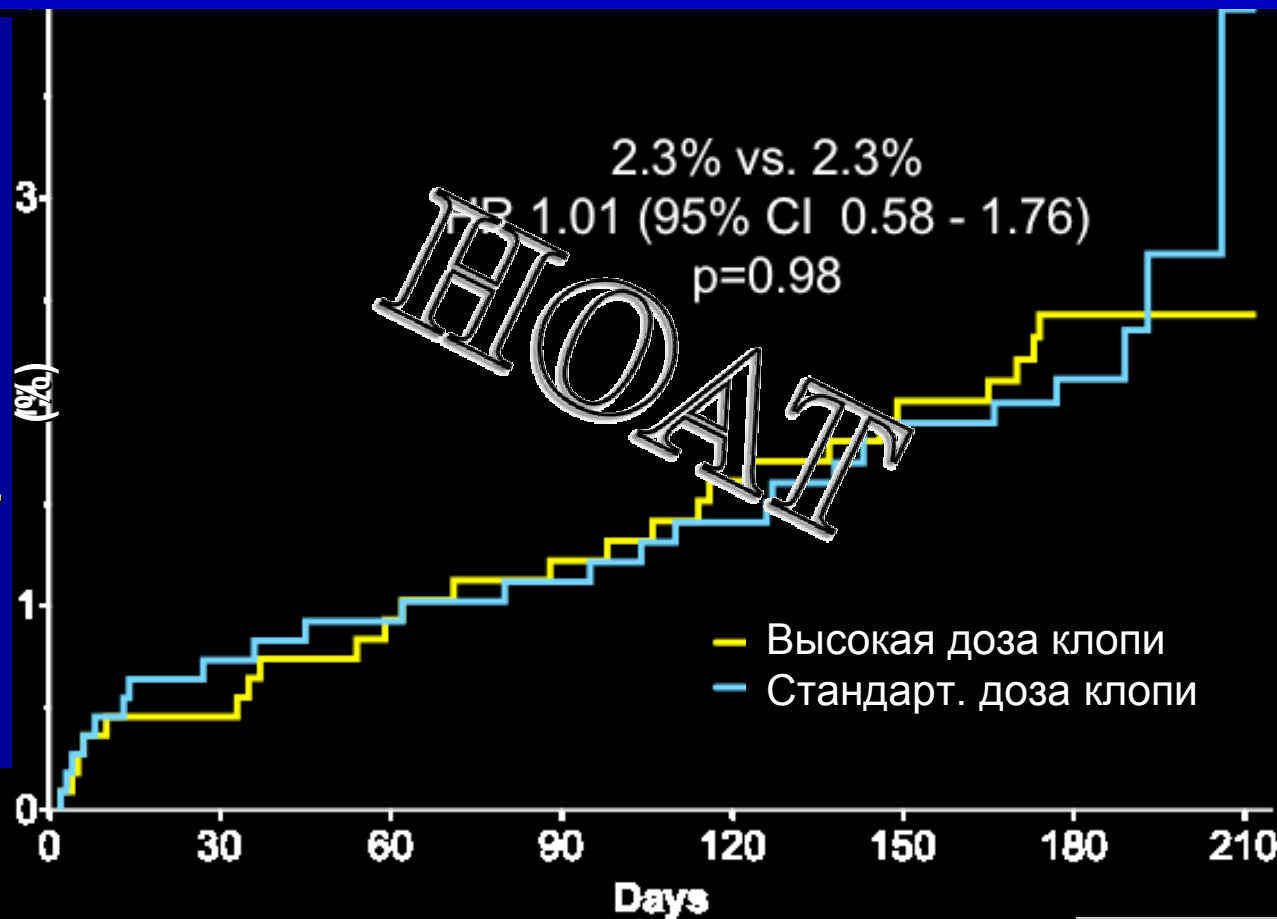
Высокая доза



Устойчивая высокая реактивность за 30 дней: 62% vs 40%, $p < 0.001$

1. Частота исходов у больных с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов оказалась одинаковой на высокой и стандартной дозах клопидогрела
2. Результаты *GRAVITAS* не подтвердили преимущества высоких доз клопидогрела у больных с высокой остаточной реактивностью, выявленной сразу после ЧКВ с помощью VERIFY NOW

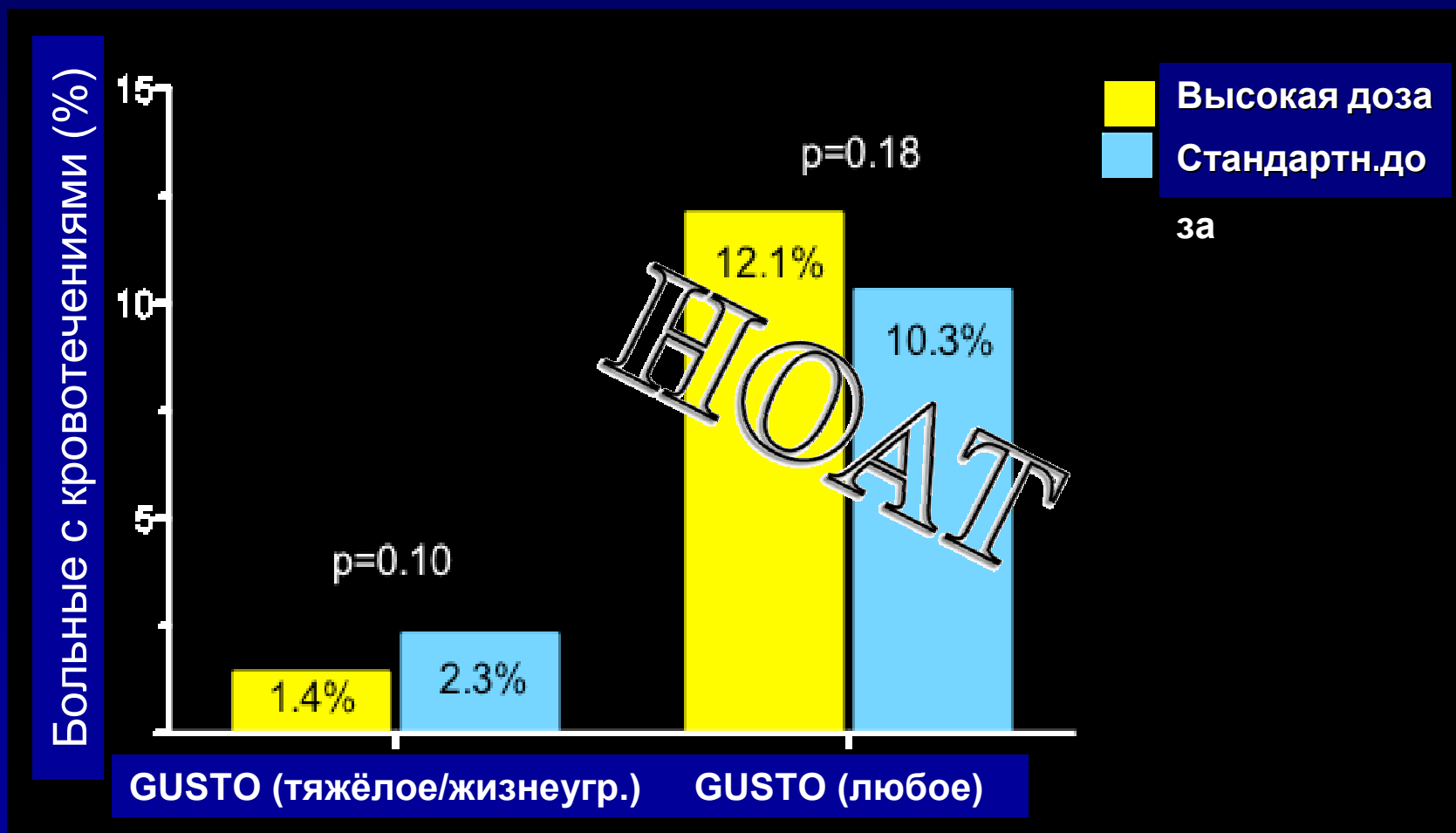
Накопительная частота
ССС/ИМ/тромбозов стентов



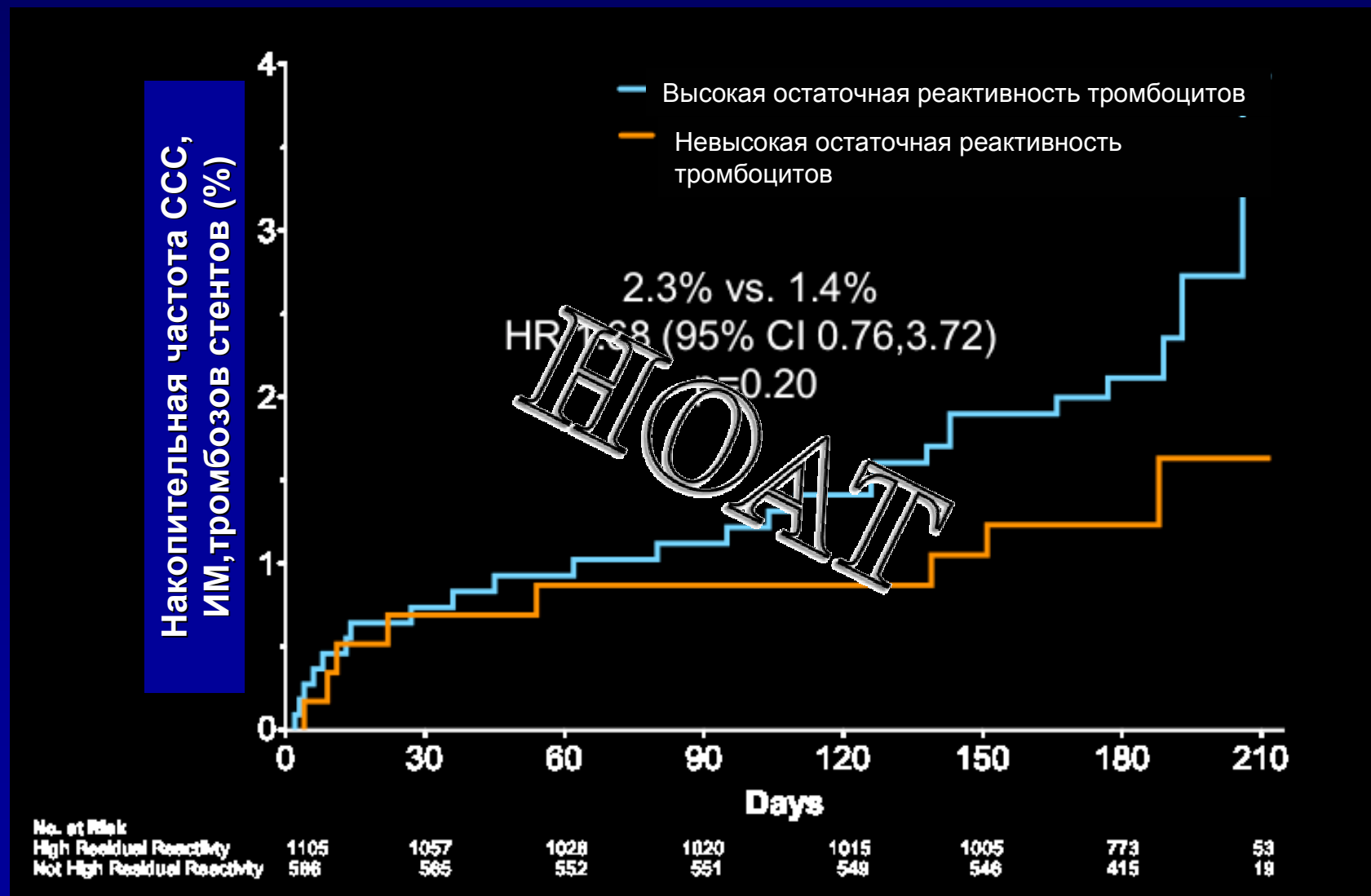
No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210
High Dose Clopidogrel	1109	1066	1029	1017	1007	988	74	77
Standard Dose Clopidogrel	1106	1067	1028	1020	1016	1006	77	77

The GRAVITAS Randomized Trial
JAMA, March 16, 2011—Vol 305, No. 11

□ Частота кровотечений за 6 месяцев была одинаковой у больных, получавших стандартную и высокую дозу клопидогрела



Исходы больных с первоначально высокой и низкой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне ежедневного приёма 75 мг клопидогрела достоверно не различались



□ Результаты GRAVITAS не выявили взаимосвязи между степенью снижения функции тромбоцитов и исходами у больных после ЧКВ.

□ Лабораторного теста, свидетельствующего, что функция тромбоцитов подавлена в достаточной степени для улучшения сердечно-сосудистых исходов пока нет.

«Узкие места» дженериков клопидогрела

1. Исследование биоэквивалентности[#]

- проводятся на некурящих добровольцах 18-55 лет
- отсутствуют данные о биоэквивалентности нагрузочных доз (300 и 600 мг)
- площадь под кривой концентрация-время и максимальные концентрации в плазме изучены для пролекарства, а не активного метаболита (Зилт, Эгитромб), а также для основного неактивного метаболита который образуется в результате гидролиза эстеразами пролекарства до метаболизма в печени (Зилт) [#]

2. Пока нет адекватного лабораторного метода для оценки функции тромбоцитов

3. Нет доказательств связи клинических исходов со степенью подавления функции тромбоцитов - нет суррогатной кон. (.).

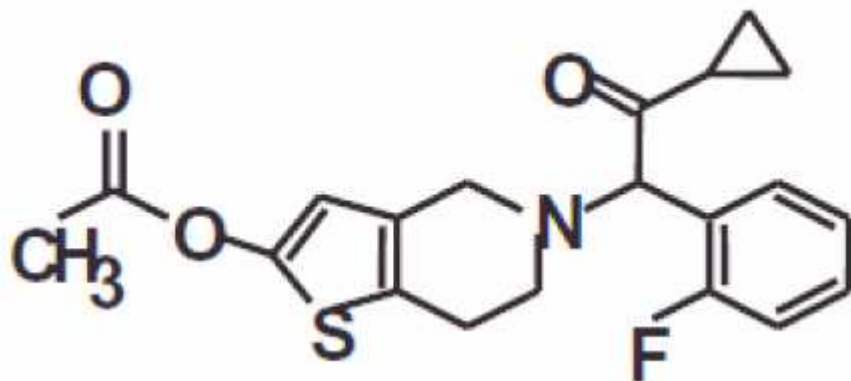
4. Нет исследований по сравнению клинической эффективности Плавикса и дженериков

5. Качество дженериков*порой уступает оригиналу

[#] www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EMEA_PDA_P/2010/03/WC500034069.pdf,
www.ogyi.hu/dynamic/kiseroirat/ph_0000031818.pdf

* J Pharm Biomed Anal 2004; 34: 341-8; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/03/news_detail_001010.jsp&menu=news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true#

Prasugrel:

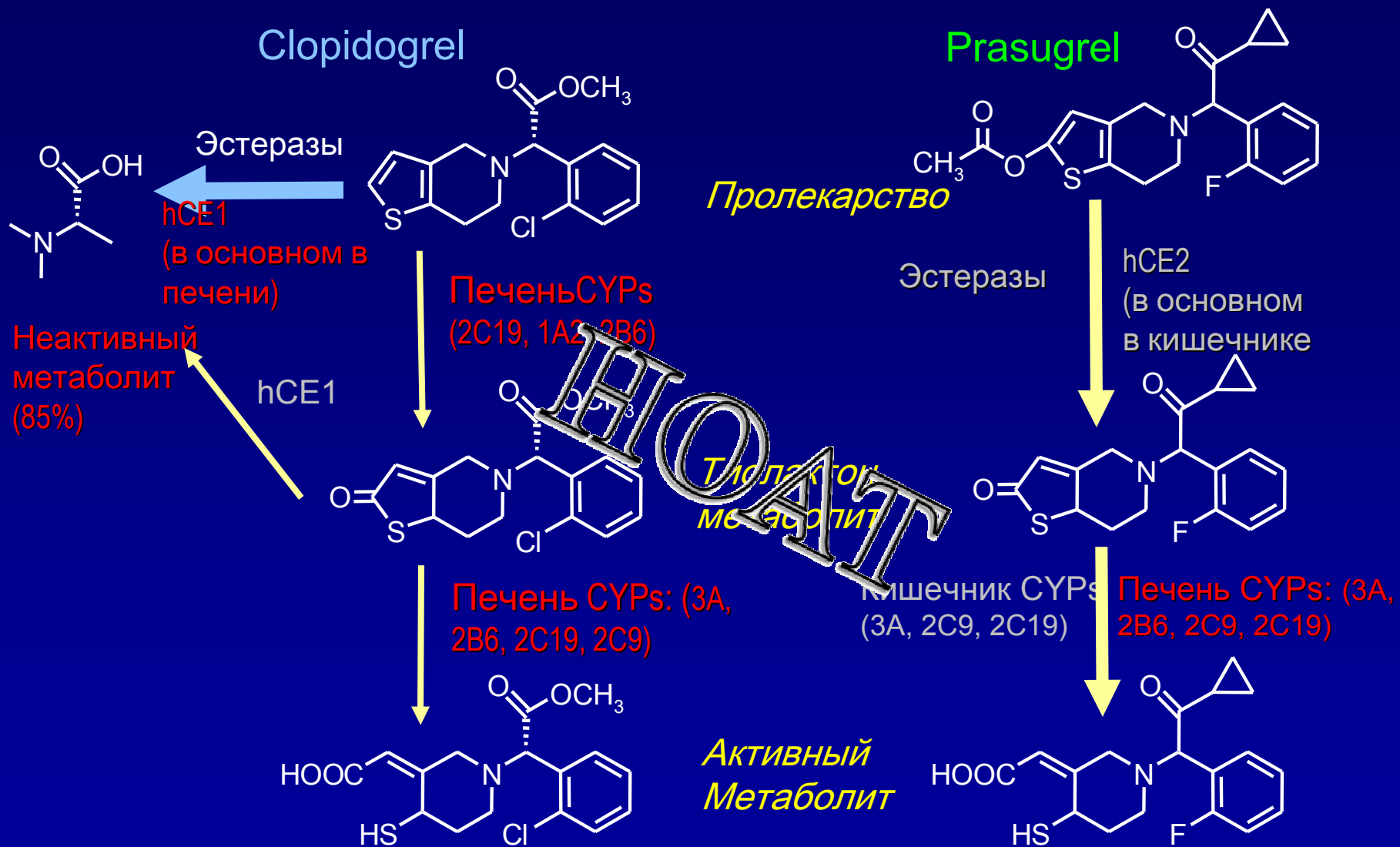


ПРАЗУГРЕЛ- ТИЕНОПИРИДИН 3-го ПОКОЛЕНИЯ

Сравнение с клопидогрелом

- Быстрее и активнее превращается в печени в активный метаболит
- Быстрее начинает действовать
- Стабильнее концентрация
- В большей степени ингибирует АДФ-вызванную агрегацию тромбоцитов
- Меньше «не ответчиков»

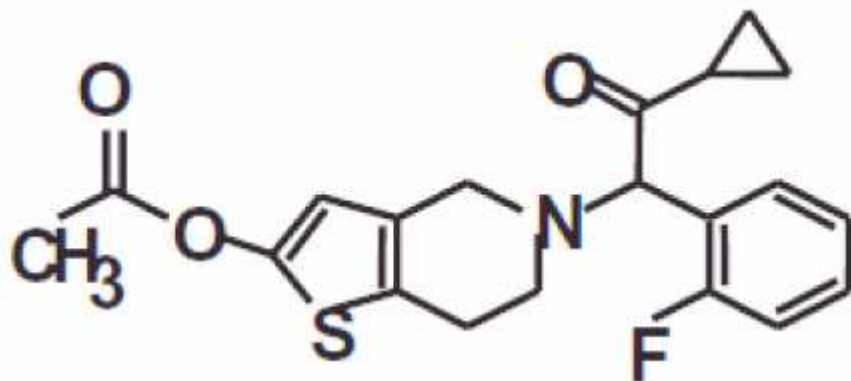
ОБРАЗОВАНИЕ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ



Plavix package insert, 2008
 Kurihara A et al. Drug Metab Rev 2005;37(S2):99
 Tang M et al. J Pharmacol Exp Ther 2006;319:1467-1476

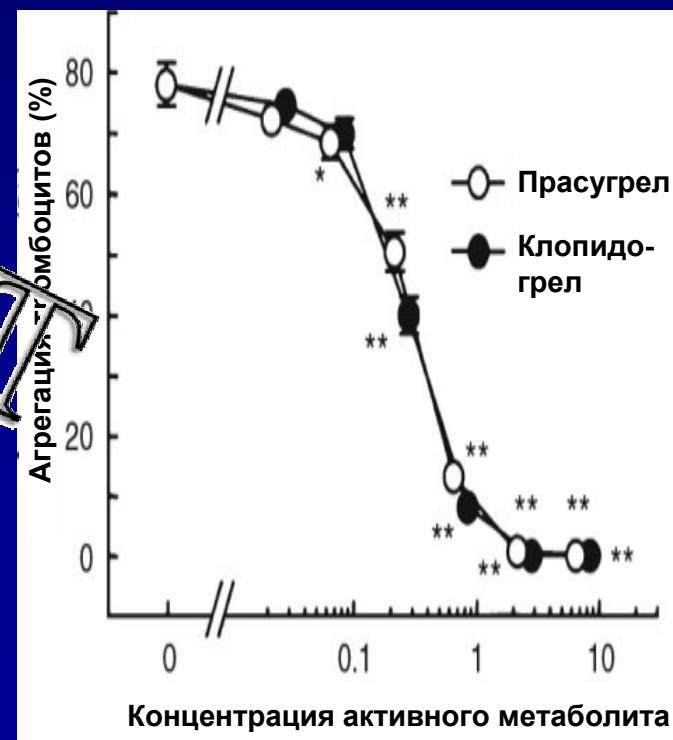
Farid NA et al. Drug Metab Dispos 2007;35:1096-1104
 Rehmel JLF et al. Drug Metab Dispos 2006;34:600-607
 Williams ET et al. Drug Metab Dispos 2008;36:1227-1232

Prasugrel:



ПРАЗУГРЕЛ- ТИЕНОПИРИДИН 3-го ПОКОЛЕНИЯ

- Активные метаболиты Клопидогрела и Празугрела практически одинаково подавляют функцию тромбоцитов
- Препараты различаются по фармакокинетике:
- у празугрела метаболизм более эффективный и устойчивый



M.Cattaneo "New P2Y₁₂ Inhibitors", Circulation.2010;121:171-179

Новый класс антитромбоцитарных препаратов - прямые ингибиторы P_2U_{12} рецепторов

Три представителя:

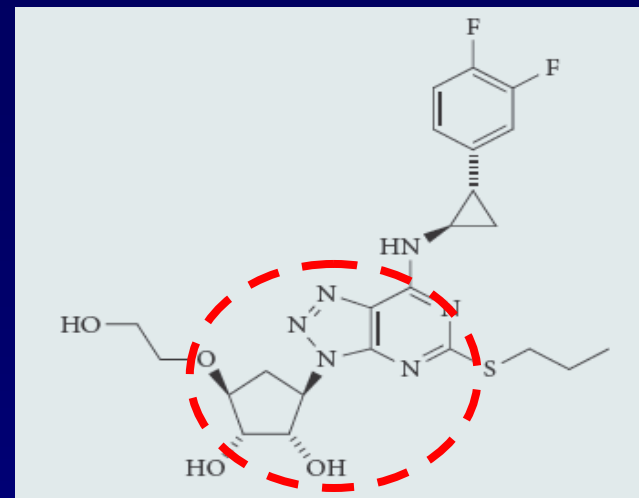
1. Тикагрелор
2. Кангрелор
3. Элиногрел

НПОАТ

ТИКАГРЕЛОР

- Новый химический класс P2Y₁₂ ингибиторов

- Цикло-пентил-триазоло-пиримидин (ЦПТТТ): не относится к тиенопиримидинам и аналогам АТФ (структура молекулы похожа на аденозин)



- Прямое действие

- Не пролекарство, не активируется в печени²
- Начало действия в течение 2-х часов; пик в плазме через 2-3 часа⁴
- В большей степени и более устойчиво, чем клопидогрель ингибирует тромбоциты^{3, 5}

- Обратимое связывание

- Степень ингибирования зависит от концентрации в плазме
- Действие прекращается через 36-48 часов⁶
- Функция восстанавливается у всех живущих тромбоцитов

1. Springthorpe B et al. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:6013-18.
2. van Giezen JJ, Humphries RG. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:195-204.
3. Husted SE et al. *Eur Heart J* 2006;27:1038-47.
4. Peters G, Robbie G. *Haematologica* 2004;89(suppl 7):14-15.
5. Storey RF et al. *J Am Coll Cardiol* 2007;19:1852-56.
6. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Feb;9(2):154-69.

Антитромбоцитарные препараты при ЧКВ, 2010

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



Всероссийское научное общество кардиологов
Национальное общество по атеротромбозу

ISSN 1728-8800



Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза

Российские рекомендации

*Разработаны Комитетом экспертов
Всероссийского научного общества кардиологов
и Национального общества по атеротромбозу*

*«Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2009; 8(6)
Приложение 6*

Москва 2009

**...антитромбоцитарные
препараты должны
назначаться в соответствии
с клиническими
показаниями в дозах,
эффективность которых
документирована в
крупных контролируемых
клинических испытаниях...**

Приложение 5 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2009; 8(6)

□ Больные с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (PRU > 230) были старше, чаще женского пола, с большей массой тела, чаще страдали СД, АГ и ХПН

Мужской пол, %	718/1109 (64.7)	623/1105 (56.4)	.73	470/586 (80.2)	<.001
Body weight, median (range), kg	90.7 (42-220)	90.5 (45-193)	.82	88.0 (38-167)	.01
ИМТ median (range)	31 (15-66)	31 (15-66)	.75	29 (12-69)	<.001
White race, No./total No. (%) ^b	993/1108 (89.6)	1009/1105 (91.3)	.23	543/586 (92.7)	.64
Medical history, No./total No. (%)					
СД mellitus	486/1109 (43.8)	518/1105 (46.9)	.15	170/586 (29.0)	<.001
АГ ension	943/1109 (85.0)	943/1105 (85.3)	.84	450/586 (76.8)	<.001
Hyperlipidemia	976/1109 (88.0)	958/1105 (86.7)	.35	495/586 (84.5)	.21
Курение в наст. момент	163/1109 (14.7)	150/1105 (13.6)	.45	120/586 (20.5)	<.001
Myocardial infarction	334/1109 (30.1)	315/1105 (28.5)	.41	189/586 (32.3)	.11
PCI	554/1109 (50.0)	501/1105 (45.3)	.03	268/586 (45.7)	.88
CABG surgery	233/1109 (21.0)	241/1105 (21.8)	.65	109/586 (18.6)	.12
ХПН nsufficiency ^d	441/1099 (40.1)	456/1098 (41.5)	.50	159/586 (27.3)	<.001

Почему сложно оценить клиническое действие дженериков клопидогрела?

1. Нет надёжной суррогатной точки, на которую можно было бы опереться при оценке препарата

Как для дженериков других лекарств:

и-АПФ (АД), статины (ХС, вч-СРБ) и т.п.

НЛОАТ

Выход

1. Искать надёжную суррогатную конечную точку и сопоставить её с клиническими исходами
2. Организация сравнительных исследований оригинального препарата и дженериков