

ТРОЙНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: КОМУ, КОГДА И ЧЕМ?

**Проф. Е.П.Панченко
Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГБУ РКНПК МЗ РФ
Москва**

2014

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

Тройная антитромботическая терапия

1. Аспирин
2. Блокатор P_2U_{12} рецепторов тромбоцитов
3. Пероральный антикоагулянт

Кому показана тройная антитромботическая терапия?

- Пациенты с показаниями к длительному приёму пероральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, ТГВ/ТЭЛА, искусственные клапаны сердца, тромбоз левого желудочка)
 - ✓ в случае возникновения ОКС
 - ✓ при необходимости ЧКВ по поводу стенокардии

СОЧЕТАНИЕ ИБС И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

1. Анализ результатов КАГ у 261 пациента с ФП
Коронарный атеросклероз – 34%
Необходимость ЧКВ/АКШ – 21%
2. Частота выявления ФП (Мета-анализ 120 566 больных их 10 исследований)
 - среди больных ИМ \uparrow ST – 8%
 - среди больных ОКС без \uparrow ST - 6,4%
3. 2-21% больных ОКС имеют ФП

¹-Kralev et al., PLoSOne.2011;6:e24964.

²-Lopes et al. Heart.2008;94:867-873.

³-Schmitt et al., EHJ.2009; 30:1038-104

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

**Что известно о частоте
кровотечений на
анти тромботической терапии?**

Частота больших кровотечений у больных ФП на антитромботической терапии

Рандомизированные исследования

Aspirin	Aspirin + Clopidogrel	Warfarin
1,3%(ACTIVE-A) 1,2%(AVERROES)	2,0% (ACTIVE-W)	1,5-3,0%

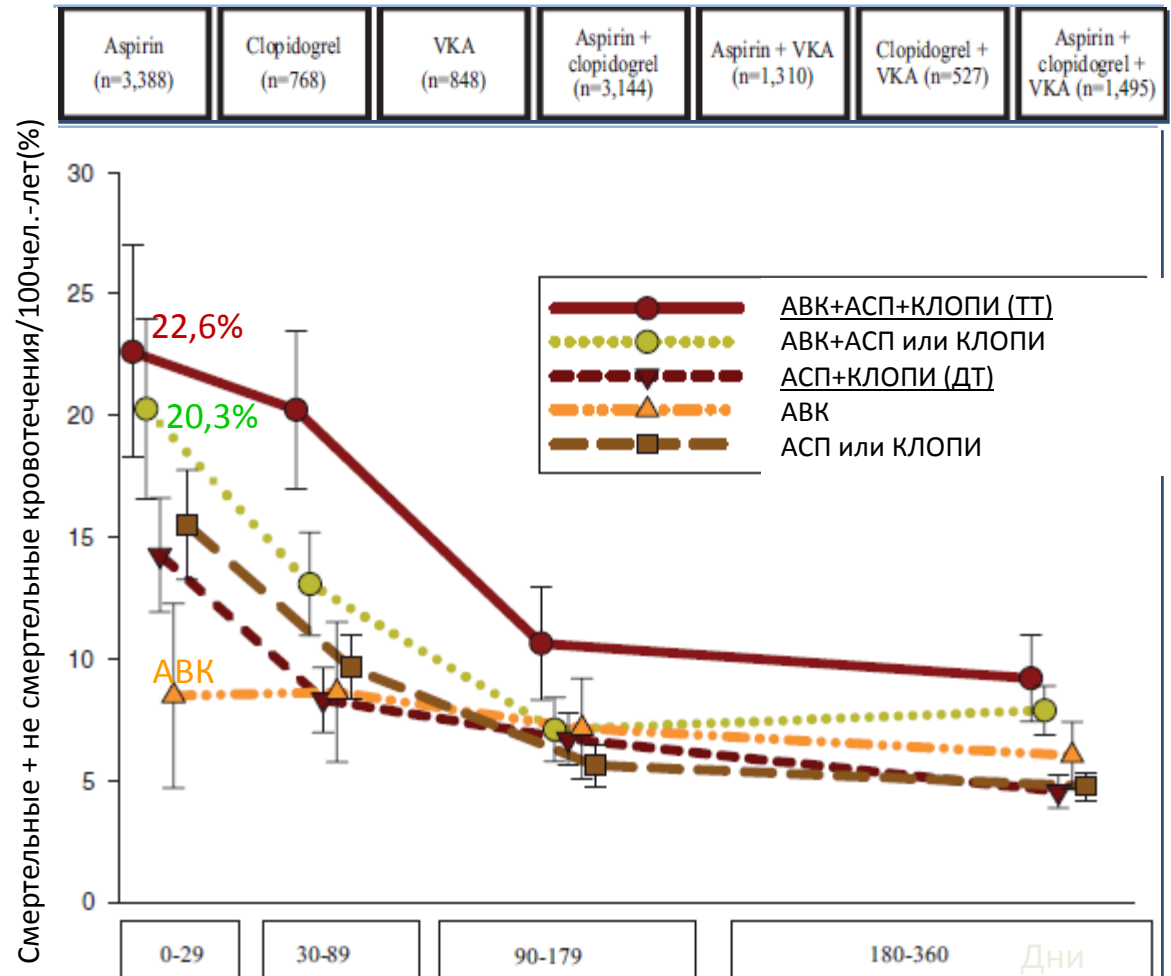
Сочетание антикоагулянтов и
антитромбоцитарных препаратов
увеличивает риск кровотечений
(результаты регистров)

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



МНОГОКОМПОНЕНТНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ФП

- 70760 больных с вновь диагностированной ФП (UKGPRD)
- 1993-2008 гг.
- 10850 больных имели кровотечения за период наблюдения

Антитромботическая терапия	ОР	95% ДИ
Варфарин	2,08	1,95-2,23
Клопидогрел	1,57	1,37-1,81
Аспирин	1,25	1,17-1,34
Аспирин+клопидогрел	1,68	1,44-1,97
Варфарин+Аспирин	<u>2,87</u>	2,58-3,19
Варфарин +Клопидогрел	<u>2,74</u>	2,14-3,51
Варфарин+Аспирин+Клопидогрел	<u>3,75</u>	2,7-5,19

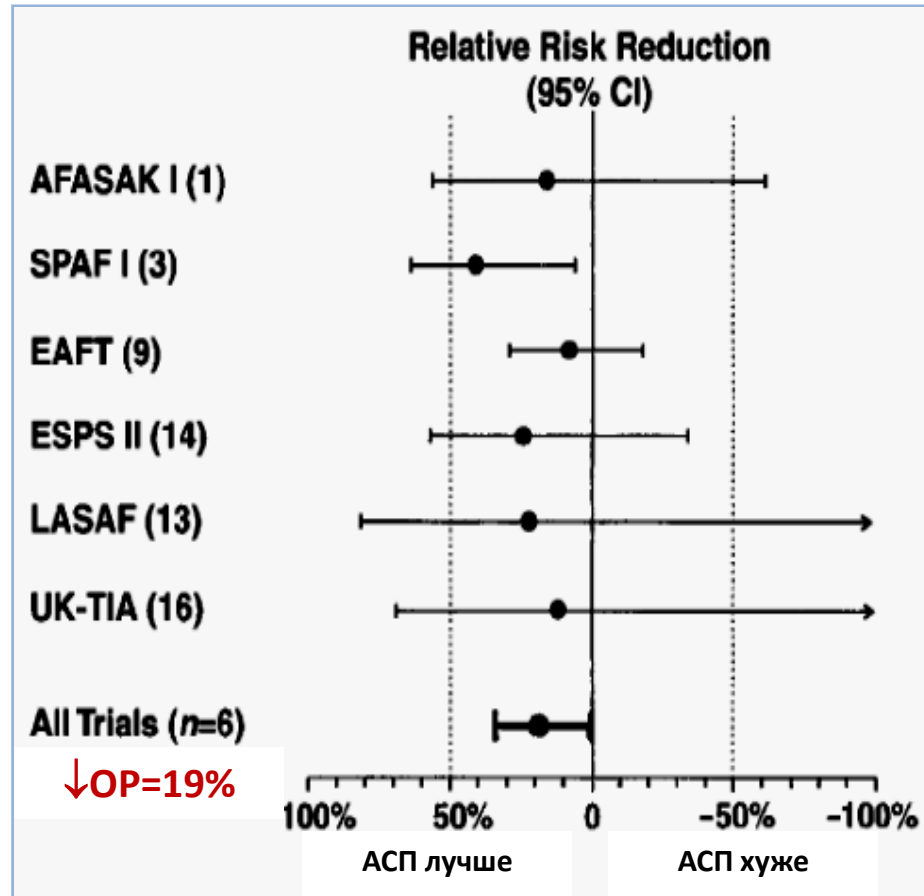
КАК УМЕНЬШИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ?

1. Уменьшить количество антитромботических препаратов

Насколько эффективны и безопасны
антиагреганты в отношении профилактики
инсульта у больных с фибрилляцией
предсердий?

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФП

АСПИРИН ЛУЧШЕ ПЛАЦЕБО

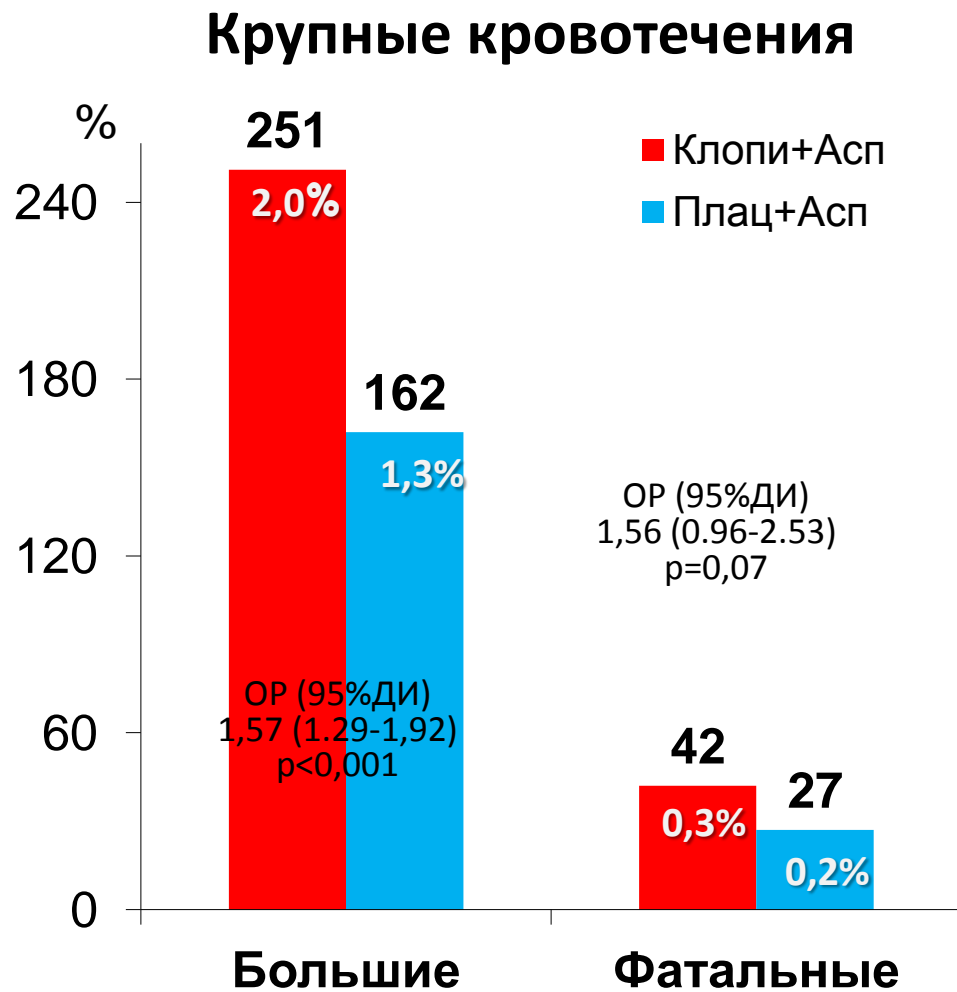
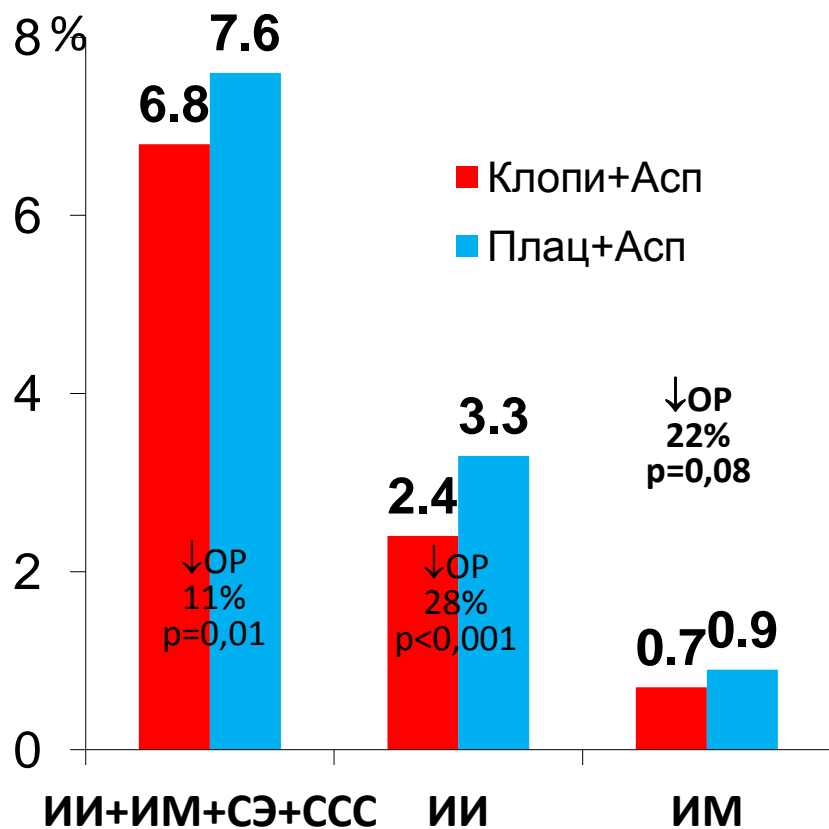


Hart RG et al. Ann Int Med. 1999;131:492-501

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФП

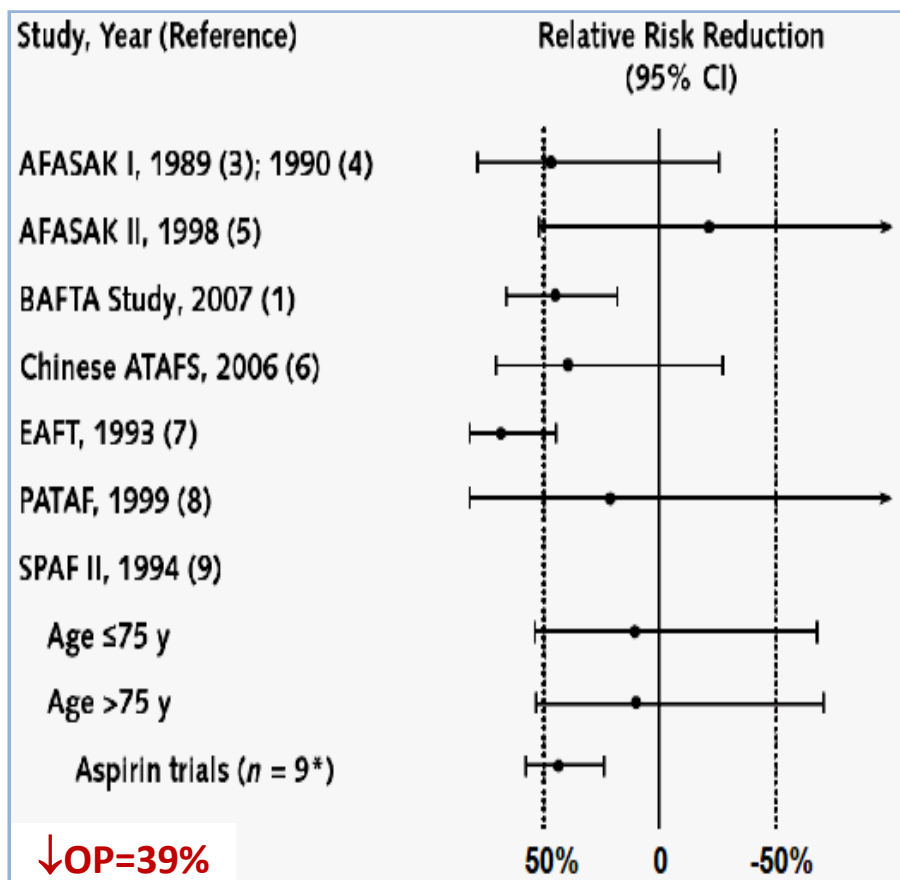
АСП+ КЛОПИ ЛУЧШЕ АСП, НО БОЛЬШЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ

- 7554 больных ФП, которые не могли/не хотели принимать варфарин, 580 центров
- 33 страны, Наблюдение – 3,6 лет



ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФП

ВАРФАРИН ЛУЧШЕ АСПИРИНА



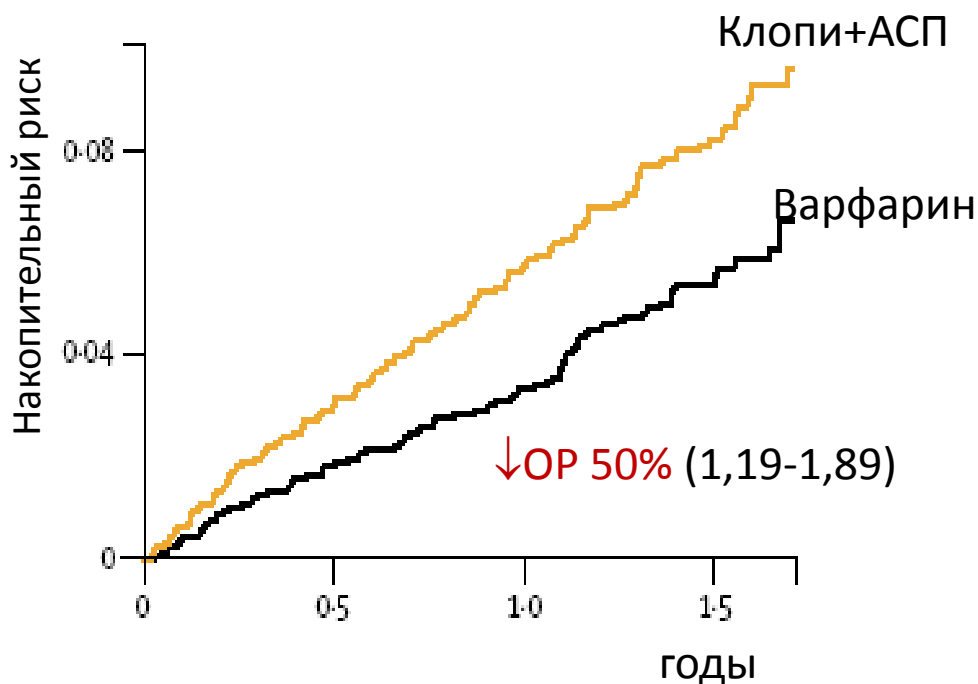
ВАРФ лучше Варф хуже

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

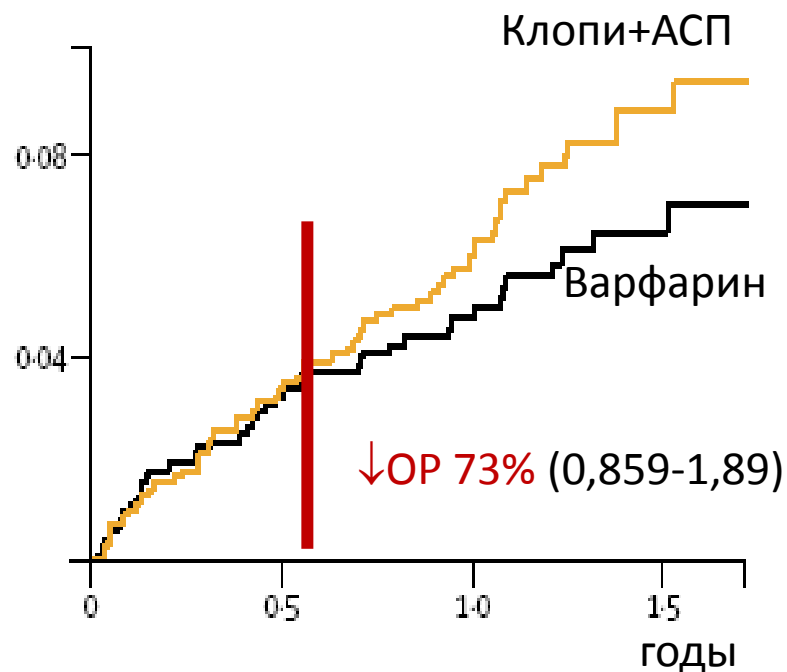
ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ФП

Варфарин лучше АСП+КЛОПИ

ИНСУЛЬТ + ТЭ +ИМ +ССС



С опытом приёма варфарина



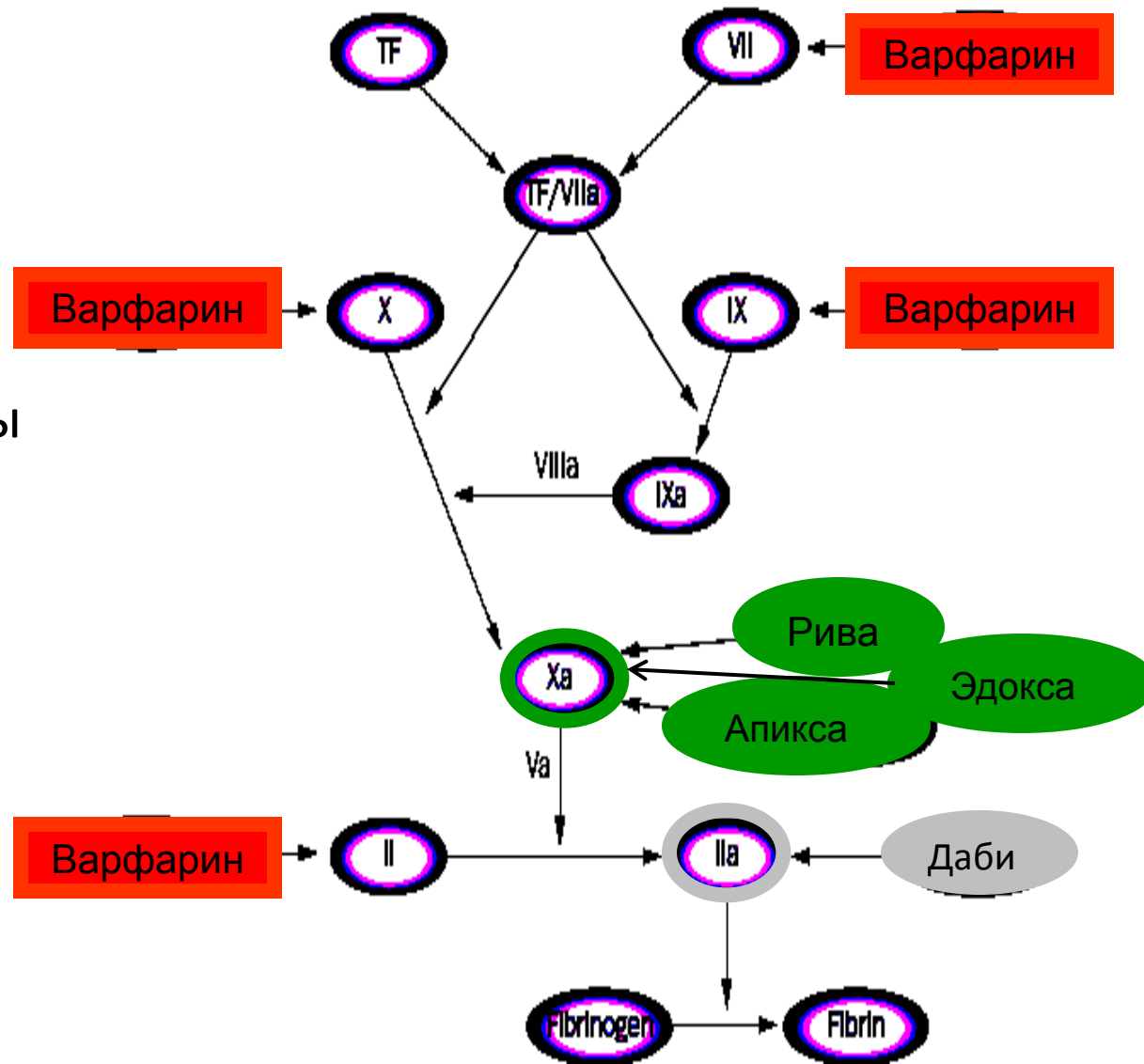
Без опыта приёма варфарина

Новые пероральные антикоагулянты

I. Прямой ингибитор
тромбина -
Дабигатран

II. Прямые ингибиторы
Ха фактора:

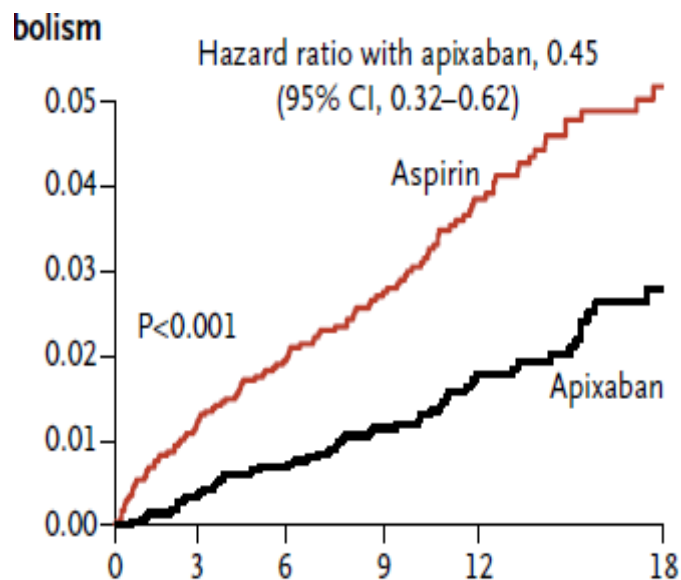
- Ривароксабан
- Аписабан
- Эдоксабан



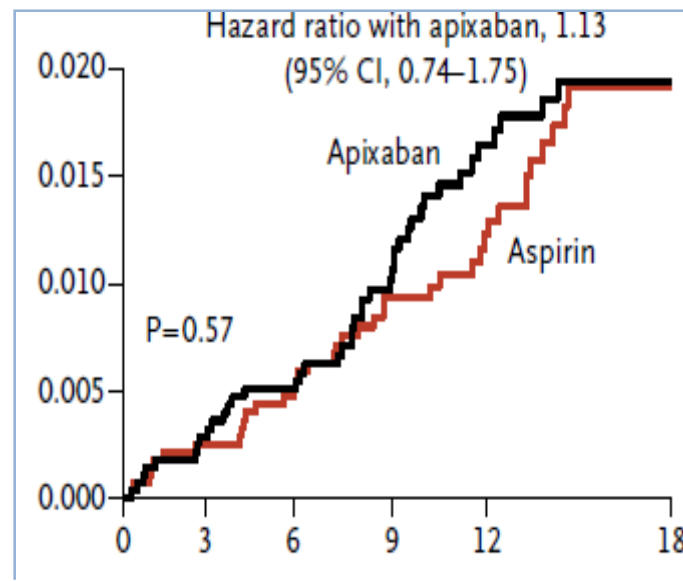
Апиксабан эффективнее аспирин при профилактике инсульта у больных ФП

Первичная конечная точка:

Σ : ИНСУЛЬТ + СТЭ

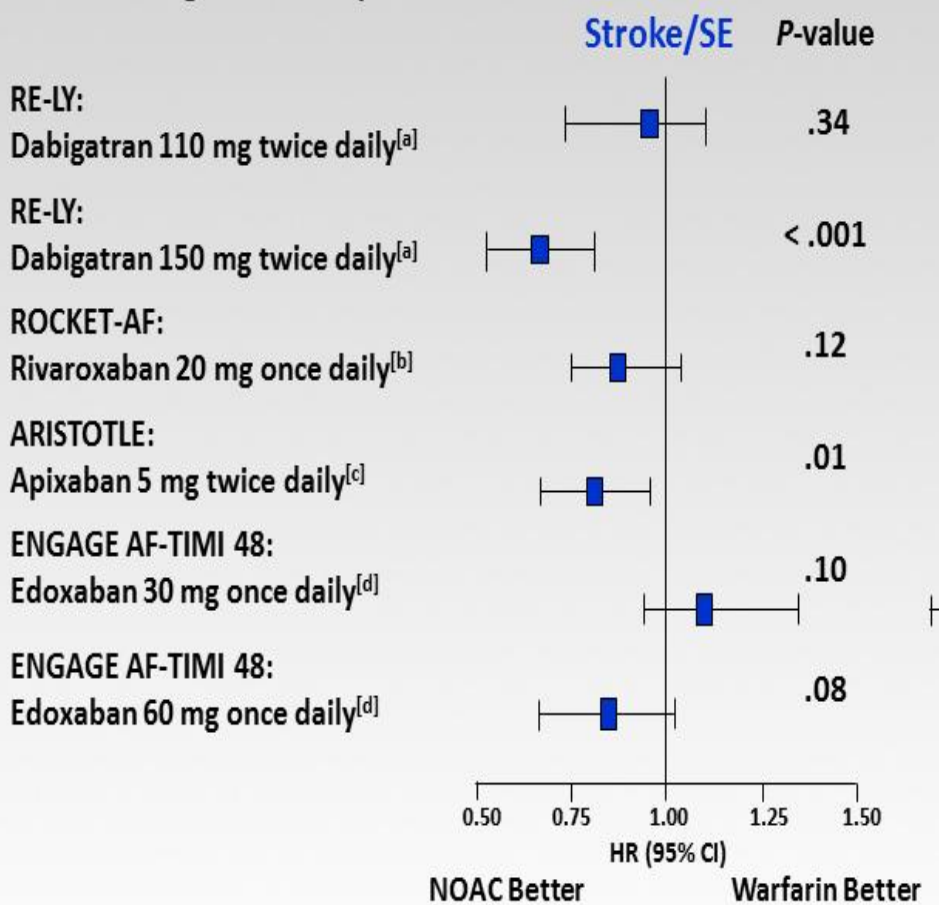


Большие кровотечения

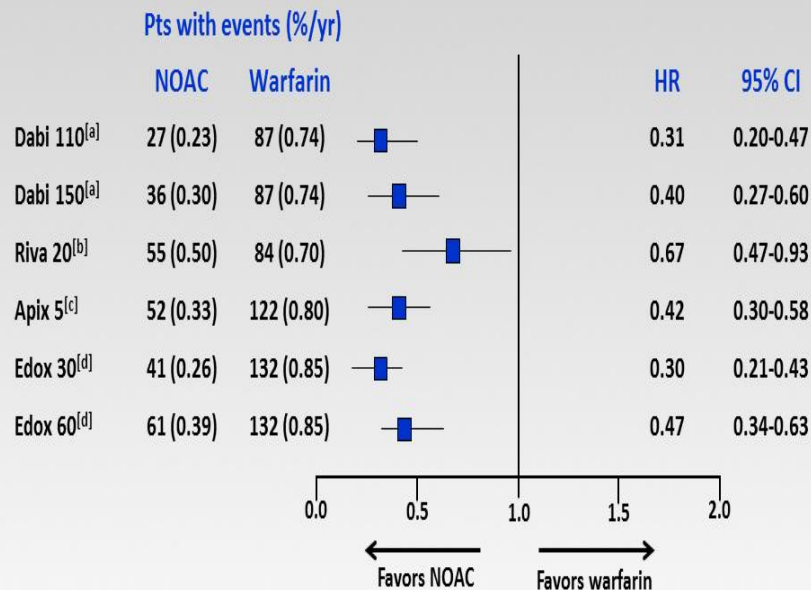


Исследование AVERROES

- Все НПАКГ как минимум не хуже варфарина в профилактике инсульта и более безопасны в отношении риска внутримозговых кровоизлияний
- Новые предпочтительнее АВК у большинства больных с ФП без роражения клапанов сердца



Landmark Oral Anticoagulation Trials: ICH



Apix 5 = apixaban 5 mg once daily; dabi 110 = dabigatran 110 mg twice daily; dabi 150 = dabigatran 150 mg twice daily; edox 30 = edoxaban 30 mg once daily; edox 60 = edoxaban 60 mg once daily; ICH = intracranial hemorrhage; riva 20 = rivaroxaban 20 mg once daily

a. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
 b. Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
 c. Granger C, et al. *N Eng J Med*. 2011;365(11):981-992.
 d. Giugliano RP, et al. *N Engl J Med*. 2013; 369(22):2093-2104.

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.
Рекомендации ВНОК и ВНОА,**

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

Если <u>пациенты отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты</u> (как антагонисты витамина К, так и новые пероральные антикоагулянты), следует рассмотреть <u>использование антиагрегантов: сочетание ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг с клопидогрелом в дозе 75 мг ежедневно (при низком риске кровотечения) или — что менее эффективно — монотерапию ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг ежедневно.</u>	IIa	B
---	-----	---

Антикоагулянты у больных,
переживших ОКС
Что известно?

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.

КАК УМЕНЬШИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ?

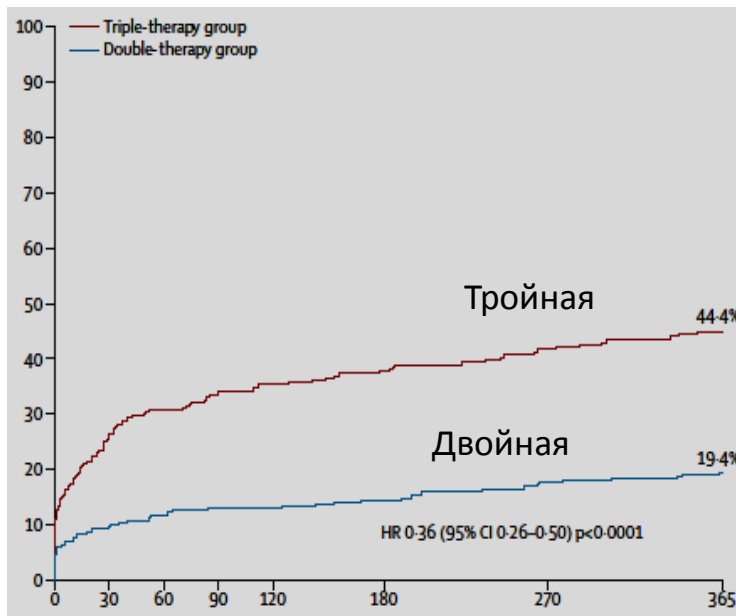
1. Уменьшить количество антитромботических препаратов
2. Выбрать оптимальную комбинацию антикоагулянта (АВК/НПАКГ) и антиагреганта (аспирин или клопидогрел или аспирин+клопидогрел)

Может быть можно заменить
тройную терапию двойной (АВК+
КЛОПИДОГРЕЛ) у больных ИБС
после ЧКВ?

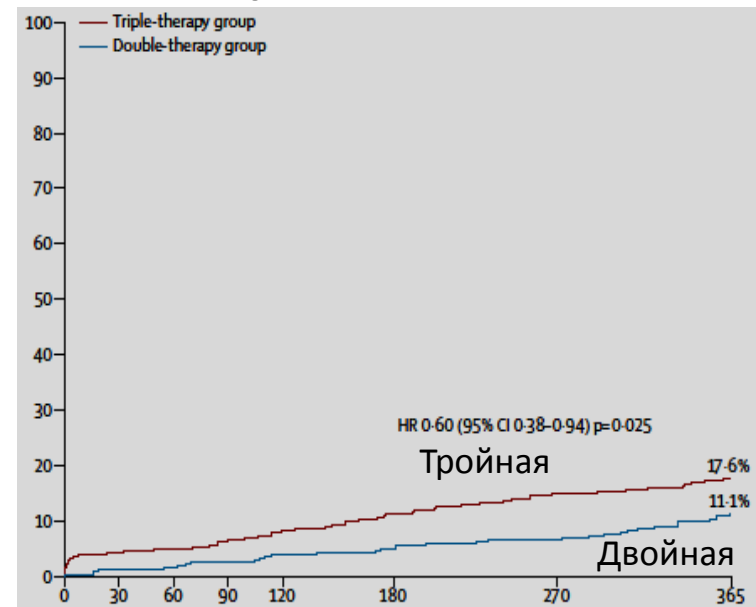
WOEST. КЛОПИДОГРЕЛ +АВК vs КЛОПИДОГРЕЛ+АСПИРИН+ АВК У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЧКВ

- 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%

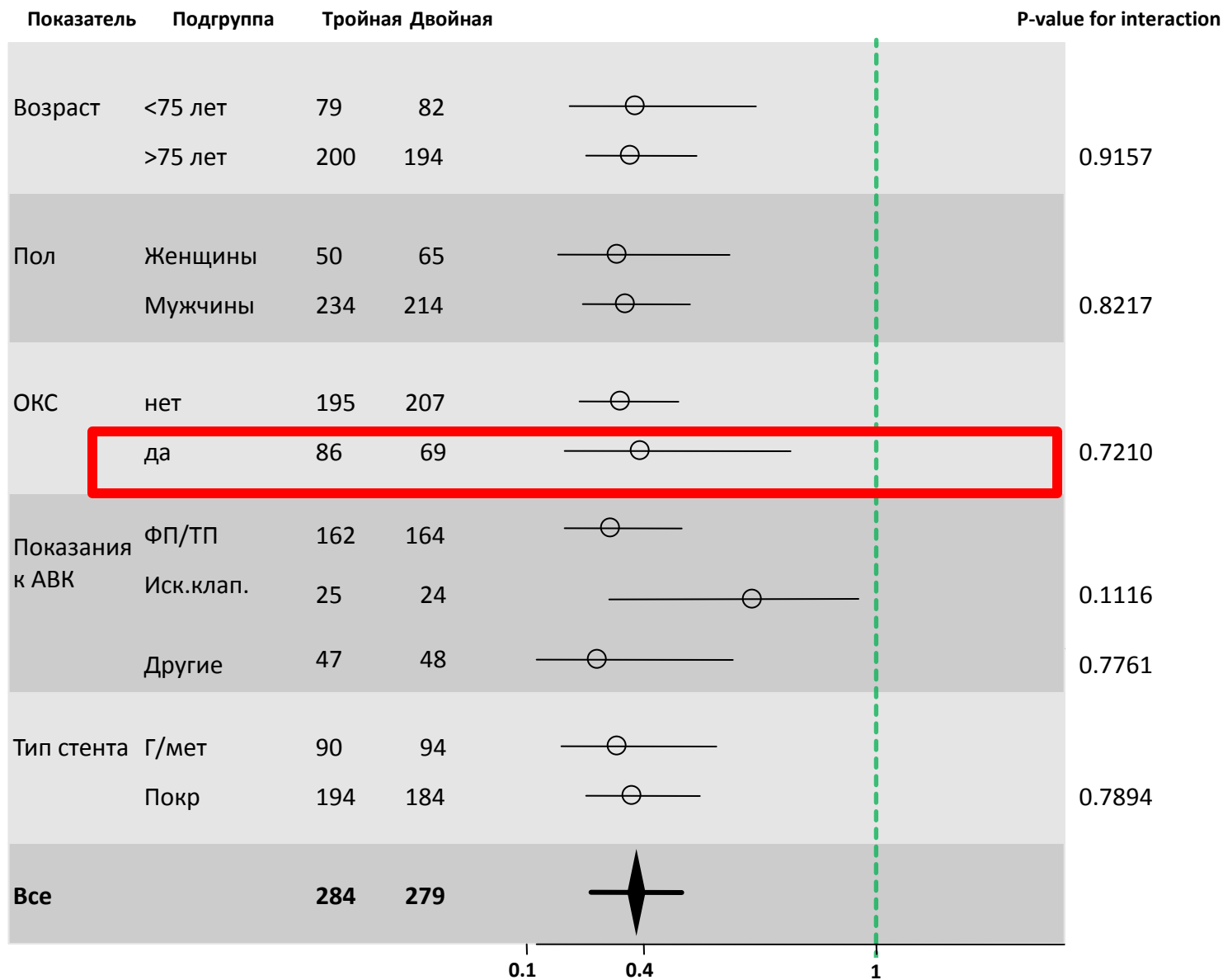
Все кровотечения



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



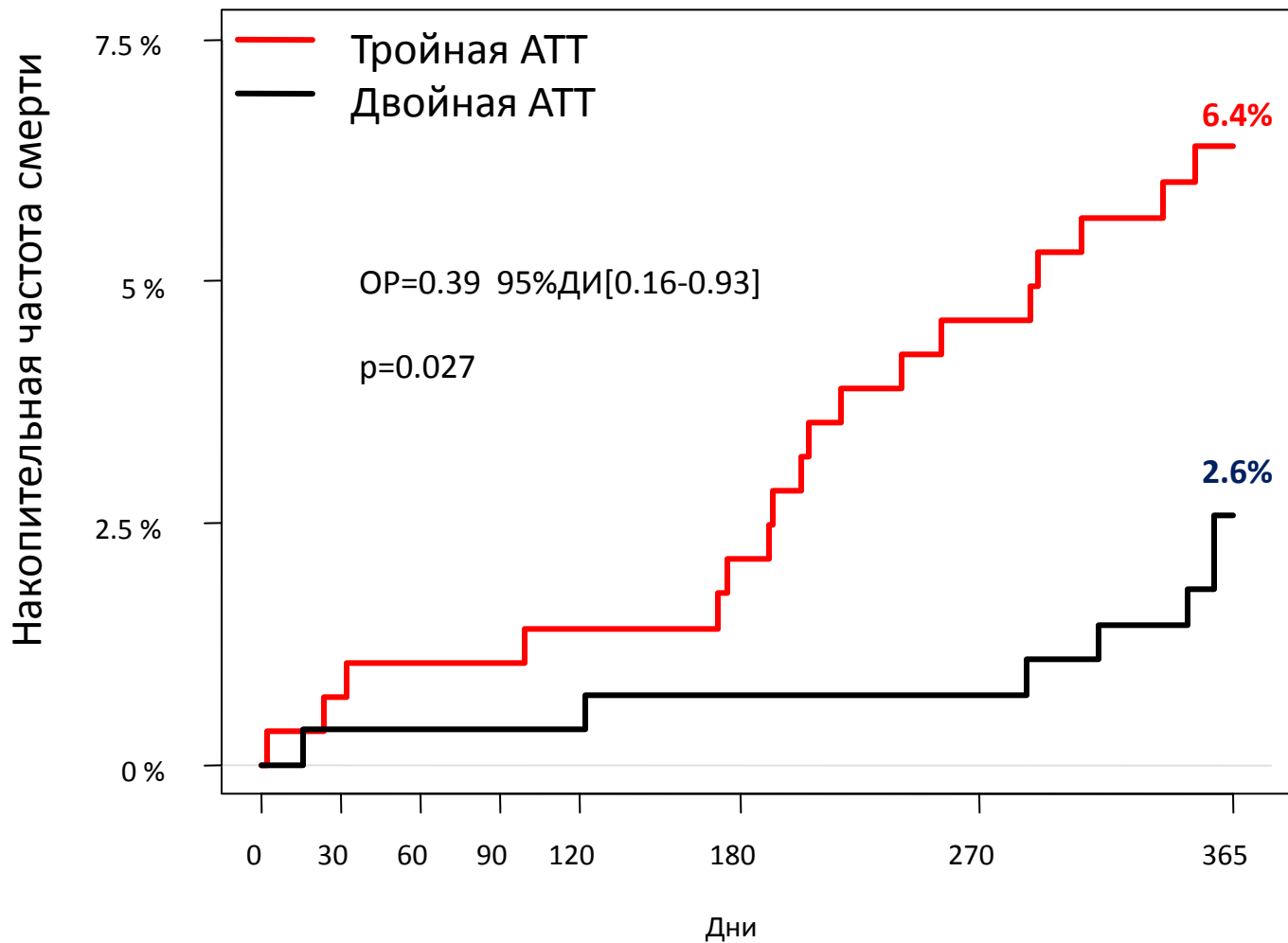
Willem J M Dewilde, Tom Oirbans, Freek W A Verheugt, Johannes C Kelder, Bart J G L De Smet, Jean-Paul Herrman, Tom Adriaenssens, Mathias Vrolix, Antonius A C M Heestermans, Marije M Vis, Jan G P Tijssen, Arnoud W van 't Hof, Jurriën M ten Berg, for the WOEST study investigators



0.1 0.4 1

Двойная терапия лучше <=> Тройная терапия лучше

Смерть от всех причин



ВАРФАРИН И АНТИАГРЕГАНТ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕЖИВШИХ ОКС

- ВАРФ+АСП лучше аспирин в профилактике повторных эпизодов
- У больных с низким и средним риском кровотечений польза превышает риск кровотечений (WARIS-2)

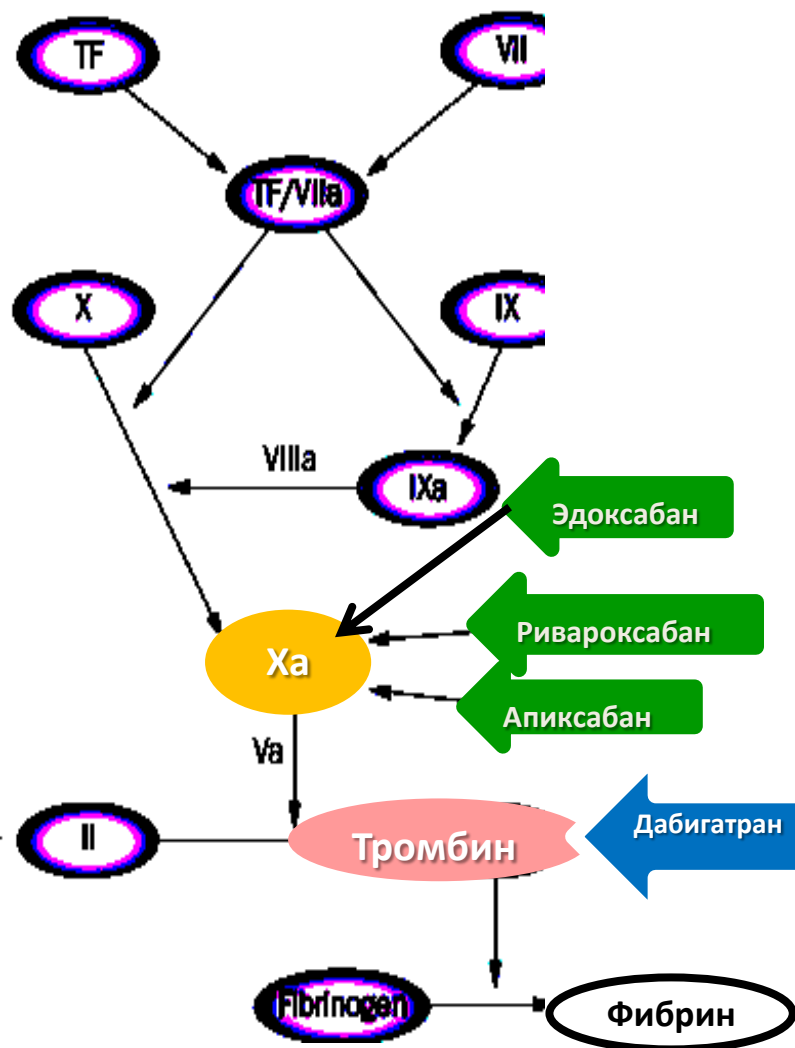
Консервативная стратегия

WOEST

- ВАРФ+КЛОПИ лучше, чем ВАРФ+КЛОПИ+АСП в отношении частоты кровотечений и не хуже в отношении тромботических эпизодов

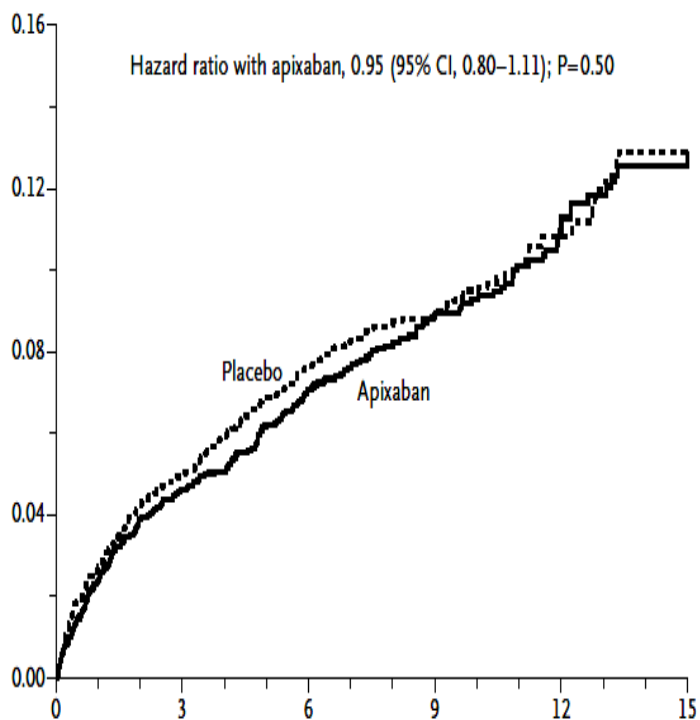
Инвазивная стратегия (ЧКВ)

Что известно об
эффективности новых
АКГ у больных
переживших ОКС,
в дополнение
к двойной
антитромбоцитарной
терапии?

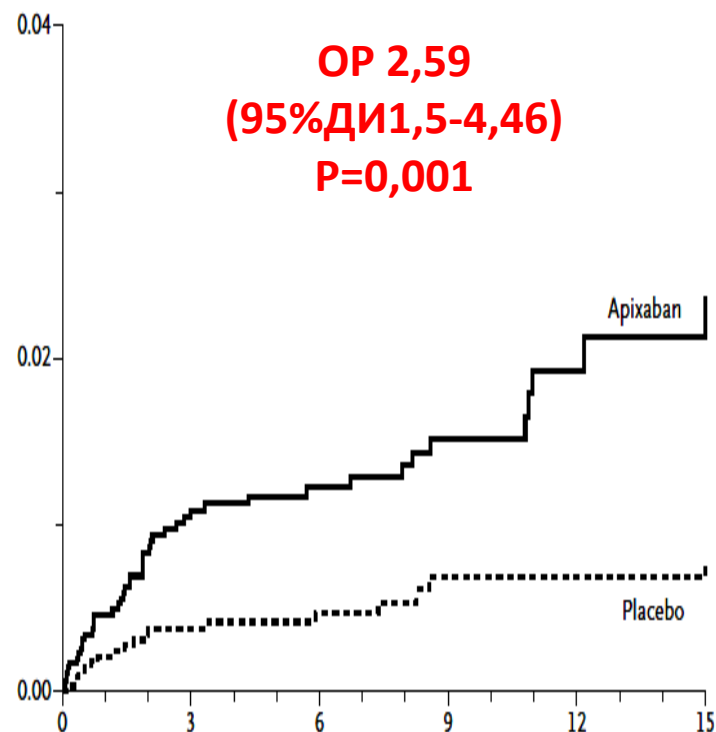


АПИКСАБАН (5 мгx2p) ВМЕСТЕ С АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕЖИВШИХ ОКС

Вероятность ССС/ИМ/ИИ



Вероятность Б.кровоотечения TIMI



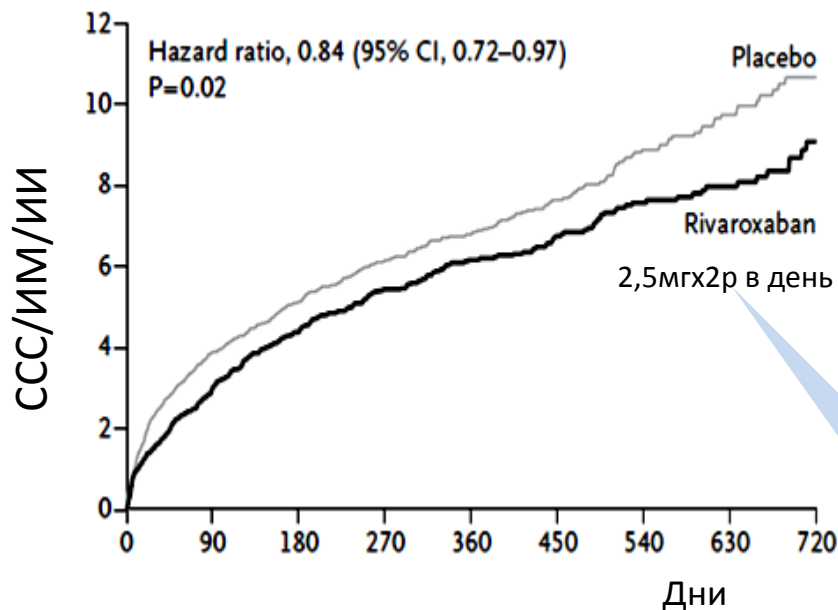
Дабигатран vs плацебо у больных ОКС в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии

Рандомизированное двойное слепое II фаза

ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ БОЛЬШОГО И КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО МАЛОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ



- У больных, недавно переживших ОКС, РИВАРОКСАБАН ↓ риск ССС/ИМ/ИИ при этом ↑ риск больших и внутричерепных кровотечений, но не фатальных ATLAS ACS 2-TIMI 51



98,7% -получали аспирин
92,6% -получали клопидогрел

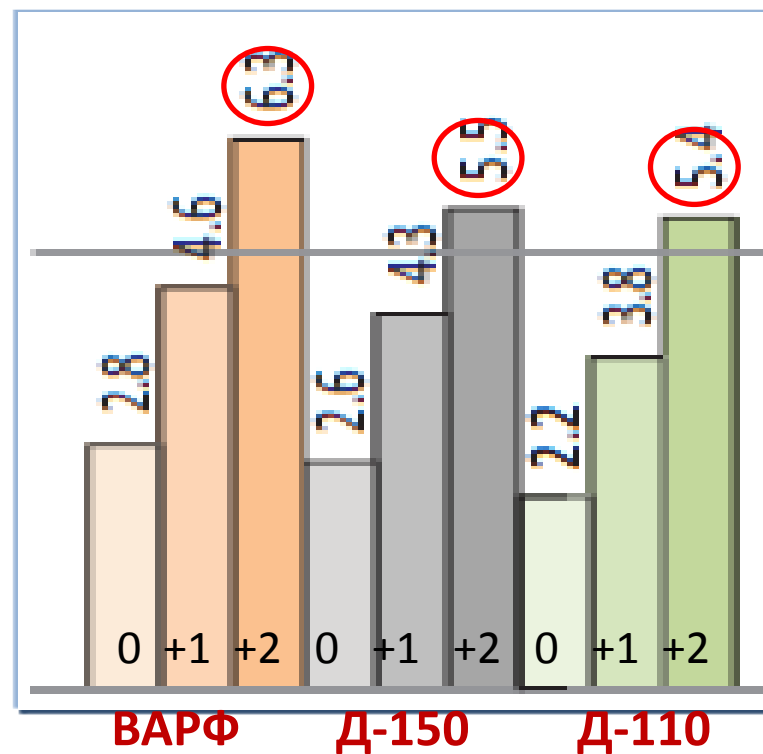
Доза намного меньше применяемой при ФП

	2,5 мгх2р в день N=5114	Плацебо N=5113
Б.кров (TIMI) без связи с АКШ	65 (1,8%)	19 (0,6%)
М.кров. (TIMI)	32 (0,9%)	20 (0,5%)
Внутричерепн.	14 (0,4%)	5 (0,2%)
Фатальные	6 (0,1%)	9 (0,2%)

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ
АНТИКОАГУЛЯНТЫ В СОСТАВЕ ДВОЙНОЙ
И ТРОЙНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ?

Дабигатран. Большие кровотечения при двойной и тройной антитромботической терапии

- ❑ 18 113 больных с ФП в исследовании RELY
- ❑ 6952 пациента помимо антикоагулянта получали антиагрегант
 - n=5789 - аспирин
 - n=351 - клопидогрел
 - **812 пациентов - аспирин+ клопидогрел**

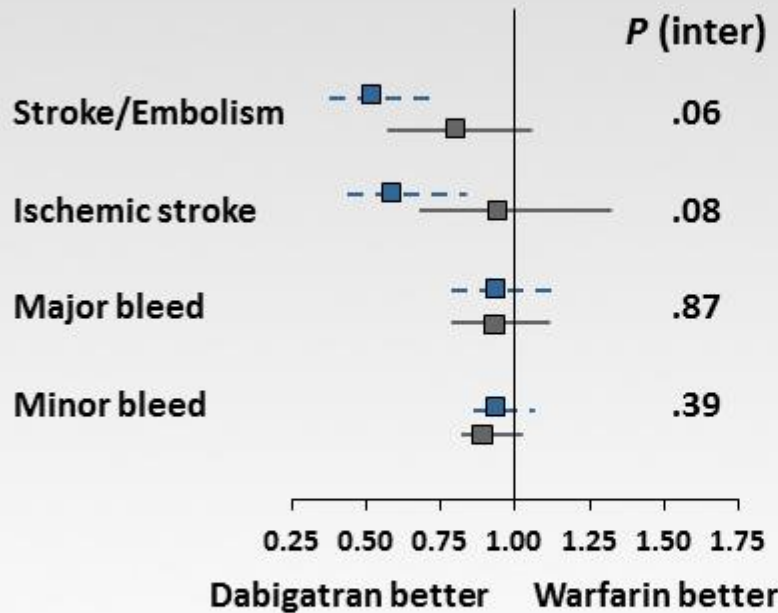


- Сопутствующая терапия антитромбоцитарными препаратами увеличивала риск крупных кровотечений в исследовании RELY и не влияла на преимущества дабигатрана перед варфарином

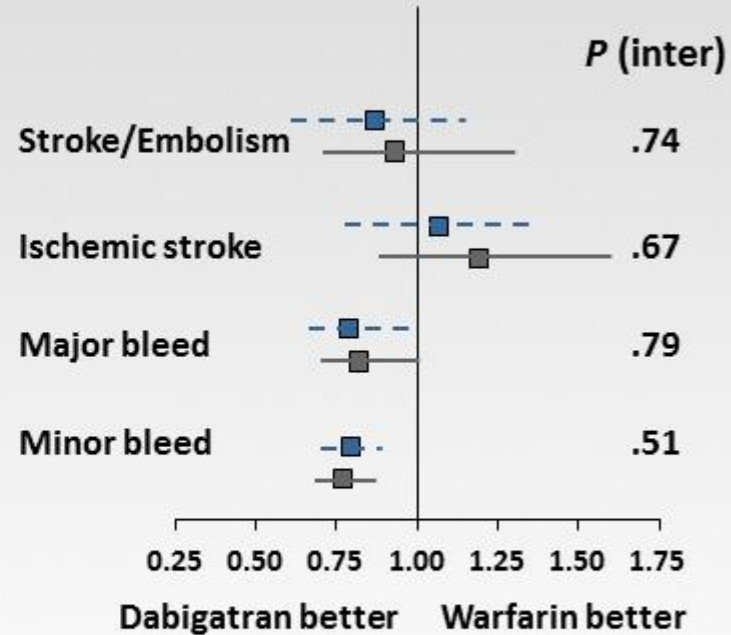
Одновременное назначение антиагрегантов с дабигатраном и варфарином.

Субанализ исследования RELY.

Dabigatran 150 mg vs Warfarin



Dabigatran 110 mg vs Warfarin



--- Антиагрегант (-) — Антиагрегант (+)



Dans AL, et al. *Circulation*. 2013;127:634-640.



Europace (2013) 15, 625–651
doi:10.1093/europace/eut083

EHRA PRACTICAL GUIDE

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³,
Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶,
and Paulus Kirchhof^{7,8}

¹Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven, Leuven, Belgium; ²Department of Cardiology, Amphia Ziekenhuis, Breda, Netherlands; ³Department of Cardiology, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany; ⁴Department of Neurology, Ruprecht Karls Universität, Heidelberg, Germany; ⁵Uppsala Clinical Research Center and Dept of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ⁶Clinical Cardiology, St George's University, London, UK; ⁷University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK; and ⁸Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Germany

Received 7 November 2012; accepted after revision 18 March 2013

European Heart Journal Advance Access published August 25, 2014



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu298

CURRENT OPINION

Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)

Task Force Members: Gregory Y.H. Lip* (UK, Chairman), Stephan Windecker (Switzerland)¹, Kurt Huber (Austria)², Paulus Kirchhof (UK)³, Francisco Marin (Spain), Jurriën M. Ten Berg (Netherlands), Karl Georg Haeusler (Germany), Giuseppe Boriani (Italy), Davide Capodanno (Italy), Martine Gilard (France), Uwe Zeymer (Germany), Deirdre Lane (UK, Patient Representative).

Document Reviewers: Robert F. Storey (Review Co-ordinator), Hector Bueno, Jean-Philippe Collet, Laurent Fauchier, Sigrun Halvorsen, Maddalena Lettino, Joao Morais, Christian Mueller, Tatjana S. Potpara, Lars Hvilsted Rasmussen, Andrea Rubboli, Juan Tamargo, Marco Valgimigli, and Jose L. Zamorano

Основаны на мнении экспертов и результатах наблюдательных исследований. Остаётся много вопросов...

	Общие рекомендации	Класс	Уровень
1.	У больных ФП оценивать риск ИИ по шкале CHA2DS2VASc, а риск кровотечения по шкале HAS-BLED. Оценка рисков должна регулярно пересматриваться а) HAS-BLED использовать для выявления и коррекции ФР б) GRACE использовать для оценки риска ОКС	I	C
2.	При использовании АВК антикоагуляция считается адекватной при TTR>70%	I	A
3.	При комбинации АВК с клопи и/или асп целевое МНО 2,0-2,5	IIa	C
4.	При комбинации НПАКГ с клопи и/или асп , использовать их минимальные изученные дозы (Даби- 110mg x2p., Рива- 15mg x1p., Апи-2,5 mg x2p.)	IIb	C
5.	У больных ФП и стабильным течением ССЗ(без ишемических эпизодов и реваскул. >1 годар) можно назначить один АКГ (НПАКГ или АВК)	IIa	B
6.	Для снижения риска из места пункции артерии при КАГ/ЧКВ использовать радиальный доступ	IIa	C
7.	У больных с низким риском кровотечения (HAS-BLED 0-2) стенты с ЛП нового поколения предпочтительнее ГМС	IIb	C
8.	Новые ингибиторы P2Y12 рецепторов (Празу и Тика) не использовать в составе тройной АТТ у больных ФП	III	C

Выбор антитромботической терапии у больных ФП

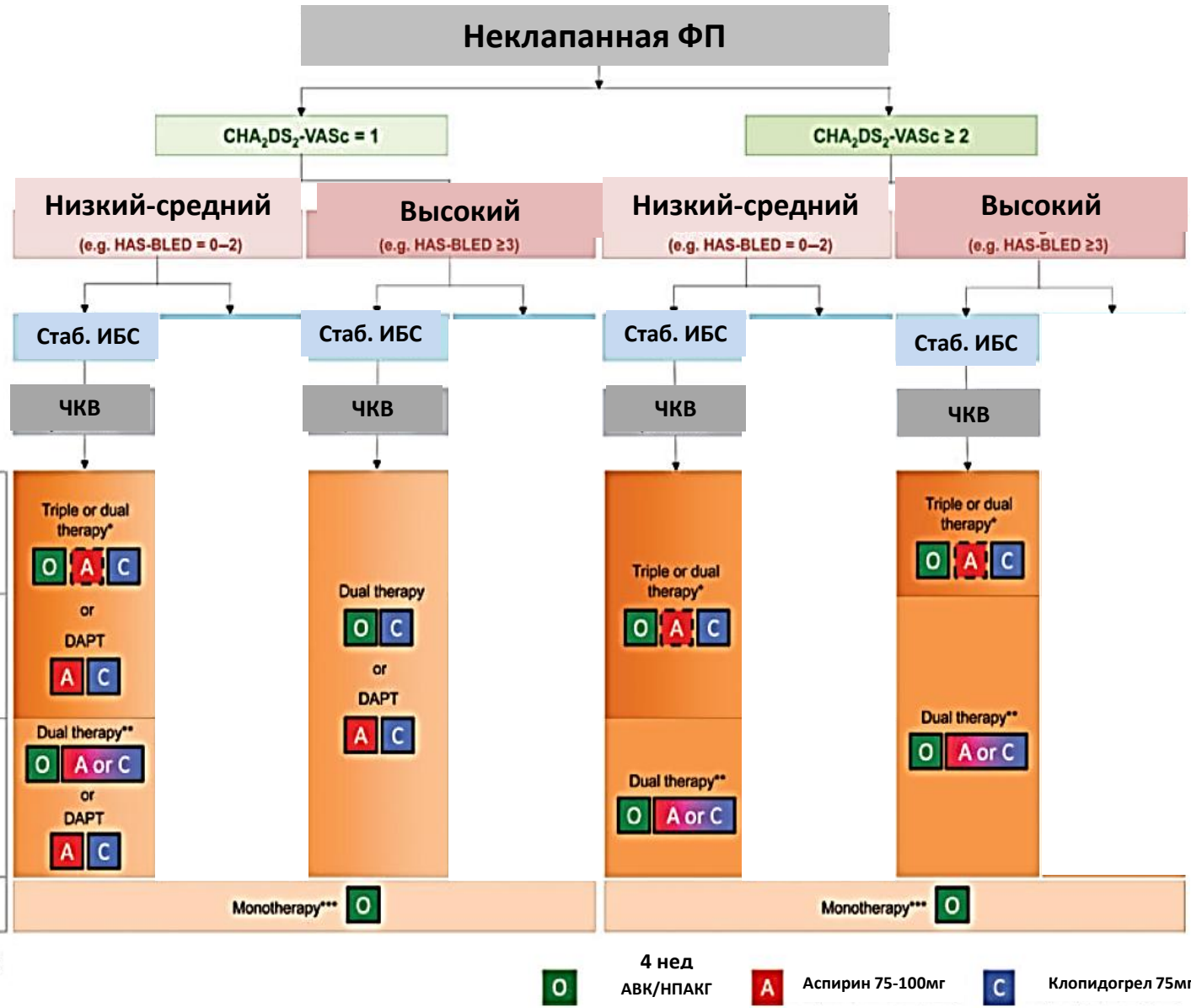
1- Риск инсульта

2- Риск кровотечений

3- Показание

4- АТТ

Неопределённо долго
Время после ЧКВ



Аспирин 75-100мг

*- Dual therapy with OAC+Clopi may be considered in selected pts
 **- Asp may be considered in pts on dual therapy
 ***- Dual therapy (OAC+Asp/Clopi) may be considered in pts at very high risk of coronary event

Выбор антитромботической терапии у больных ФП

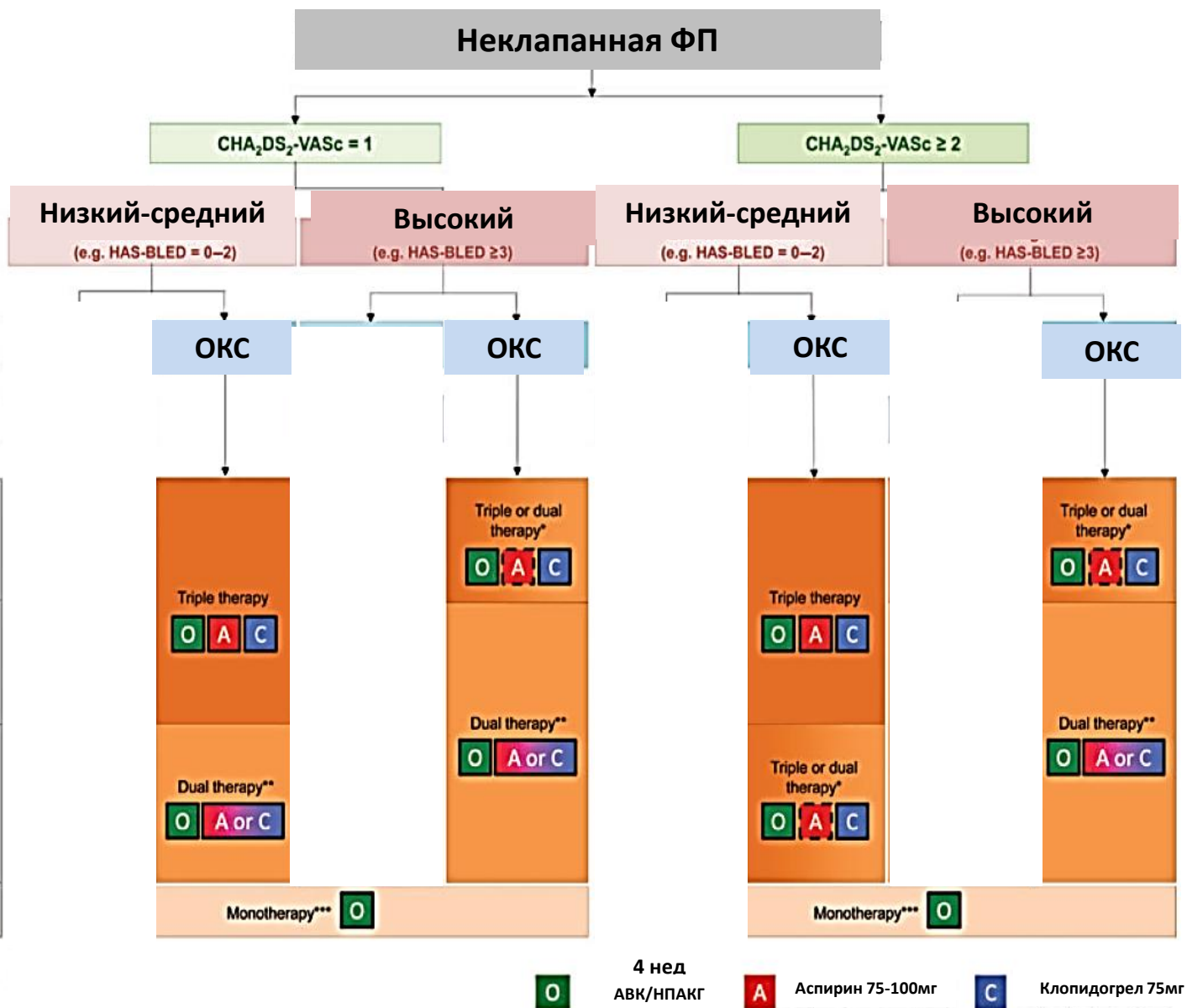
1- Риск инсульта

2- Риск кровотечений

3- Показание

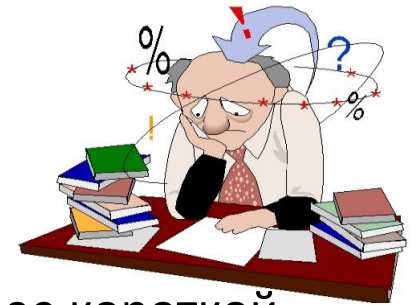
4- АТТ

Неопределённо долго
Время после ЧКВ



*- Dual therapy with OAC+Clopi may be considered in selected pts
 **- Asp may be considered in pts on dual therapy
 ***- Dual therapy (OAC+Asp/Clopi) may be considered in pts at very high risk of coronary event

ЗАКЛЮЧЕНИЕ



- Длительность тройной АТТ должна быть как можно более короткой
- Длительность тройной АТТ определяется множеством факторов: острое или плановое ЧКВ, риск кровотечения (HAS-BLED), тип стента (отдавать предпочтение стентам с ЛП нового поколения и ГМС)
- Использовать малые дозы аспирина(75-100мг в день)
- В качестве ингибитора P2Y12 рецепторов использовать только клопидогрел, вместо более мощных тикагрелора и празугрела
- АКГ – или АВК , но МНО должно быть 2,0-2,5; а TTR>70%) или НПАКГ
- ГМС*, для сокращения длительности тройноАТТ
- Использовать радиальный доступ для снижения риска кровотечений из места пункции артерии

НПАКГ у больных ФП, ОКС и ЧКВ не изучены в рандомизированных контролируемых исследованиях

* - остается не ясным должна ли быть длительность двойной антитромбоцитарной терапии при установке ГМС короче, чем при использовании ЛПС нового поколения. Новые исследования по раннему прекращению двойной АТТ не показывают различий между ГМС и ЛПС нового поколения