

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

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

2014 год

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

Б-й Е., 56 лет, поступил 18 июня 2011 года

- Жалобы при поступлении на учащение приступов стенокардии, снижение толерантности к физической нагрузке в течение предшествующих 10 дней
- Затяжной приступ стенокардии (более 30 минут) возник при ходьбе в день накануне поступления , прошёл самостоятельно после остановки, также был приступ в покое утром в день поступления (около 10 минут)

Анамнез

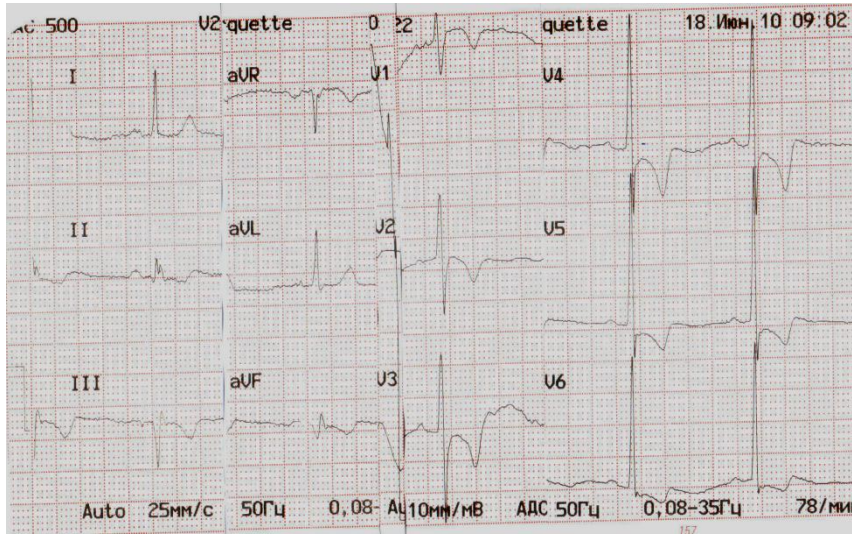
- С 40 лет артериальная гипертония (max 160/100 мм Hg)
- Знает, что ХС повышен более 10 лет
- Нарушение толерантности к глюкозе в течение 3-х лет
- 15 лет клиника перемежающейся хромоты, БДХ=250 метров
- Декабрь 2005 г без предшествующей стенокардии - ИМ нижней локализации
- Стенокардия появилась сразу после ИМ, была стабильной в виде редких приступов при нагрузках, которые были ограничены наличием ПХ.
- Принимал аспирин, статины, бета-блокаторы
- 3,5 месяца назад (5 марта 2011 года) КАГ: окклюзия ПКА, ОА > 80%, два субтотальных стеноза в ПНА → установлены 2 «покрытых» стента в ПНА (по витальным показаниям)

Терапия при выписке в марте 2011 г.

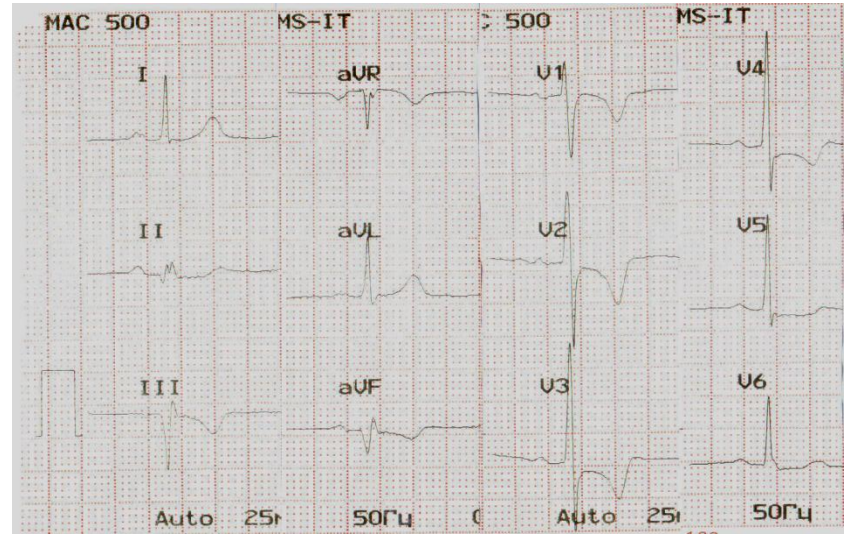
- Клопидогрел (Плавикс) 150 мг на 2 месяца → с мая по 75 мг в сутки
- Аспирин 150 мг/сутки
- Метопролол 50 мг/сутки
- Престариум 2,5 мг/сутки
- Розувастатин 10 мг/сутки

- Назначенные препараты принимал регулярно
- Три месяца стенокардия не беспокоила
- Стенокардия возобновилась за 10 дней до поступления, накануне поступления был 30-минутный приступ стенокардии
- **18 июня 2011 Поступил в ФГБУ РКНПК для КАГ**

ЭКГ 18 июня 2011 года



Время 09.02



Время 12.00

18 июня 2011 года Тропонин – не повышен

Выберите наиболее правильный диагноз на момент поступления в клинику

1. Инфаркт миокарда
2. Прогрессирующая стенокардия напряжения
3. Острый коронарный синдром
4. Нестабильная стенокардия

Оцените риск больного

1. Низкий
2. Средний
3. Высокий

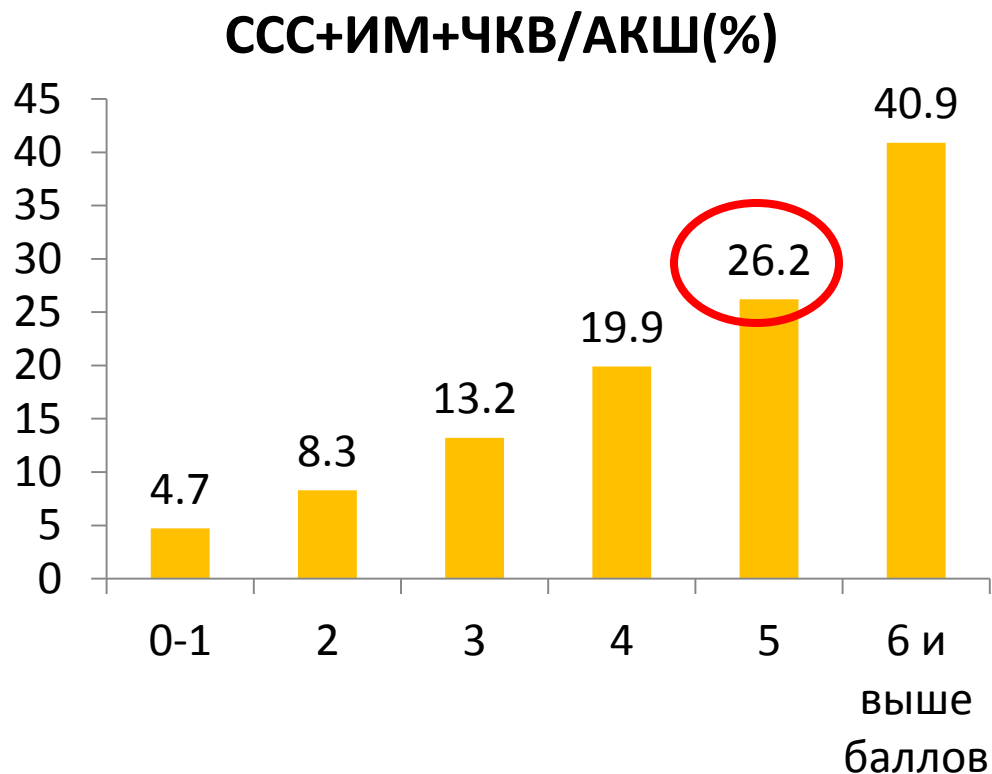
Оценка риска по шкале TIMI

(суммарный риск ССС, ИМ, срочного ЧКВ/АКШ за 14 дней)

Фактор риска	Баллы
Возраст старше 65 лет	1
↓ST ≥0,5 мм	1
Наличие ≥ 3-х ФР ИБС (ХС, АГ, СД, курение)	1
Приём аспирина в предшествующие / дни	1
≥2-х приступов стенокардии за 24 часа	1
Стенозы в КА более 50%	1
Повышение МВ-КФК/Тп	1

Итого

5 баллов



Индекс риска GRACE для ОКС

www.outcomes.org/grace/acs_risk.cfm

GRACE ACS Risk Model

Global Registry of Acute Coronary Events

At Admission (In-hospital/to 6 months) | At Discharge (to 6 months)

Age: 50-59

HR: 70-89

SBP: 120-139

Creat.: 141-176

CHF: I (no CHF)

Cardiac arrest at admission

ST-segment deviation

Elevated cardiac enzymes/markers

Probability of	Death	Death or MI
In-hospital	1%	10%
To 6 months	3%	17%

Летальность в стационаре

Risk Category (tertiles)	GRACE Risk Score	Probability of Death In-hospital (%)
Low	1-108	<1
Intermediate	109-140	1-3
High	141-372	>3

Смертность за 6 месяцев

Risk Category (tertiles)	GRACE Risk Score	Probability of Death Post-discharge to 6 Months (%)
Low	1-88	<3
Intermediate	89-118	3-8
High	119-263	>8

**Почему больному показано
проведение срочной КАГ и
при наличии технической
возможности ЧКВ ?**

Немедленное ЧКВ улучшает исходы у больных с ОКС без \uparrow ST

Мета-анализ (FRISC-2, ICTUS, RITA-3)
Fox et al., JACC, 2010;55:2435-45.

❑ 5 лет наблюдения

❑ Выявлены независимые факторы риска ССС и ИМ:

Возраст, СД, ИМ в анамнезе, \downarrow ST, АГ, $35\text{кг/м}^2 < \text{ИМТ} < 25\text{кг/м}^2$, стратегия лечения

	Абсолютное \downarrow ССС+ИМ при <u>срочном ЧКВ</u> vs планового ЧКВ	
	Низкий- средний риск	Высокий риск
Больные ОКС без \uparrow ST	2,0-3,8%	11,1%

Нужны ли больному антикоагулянты
и как выбрать оптимальный?

Антикоагулянты для лечения больных с ОКС без \uparrow ST

1. Бивалирудин
2. НФГ
3. Эноксапарин
4. Фондапаринукс

Что следует учитывать при выборе антикоагулянта у больного ОКС?

1. Функция почек
2. Быстрота выполнения КАГ
3. Вероятность введения блокаторов IIb/IIIa рецепторов во время КАГ
4. Риск кровотечения

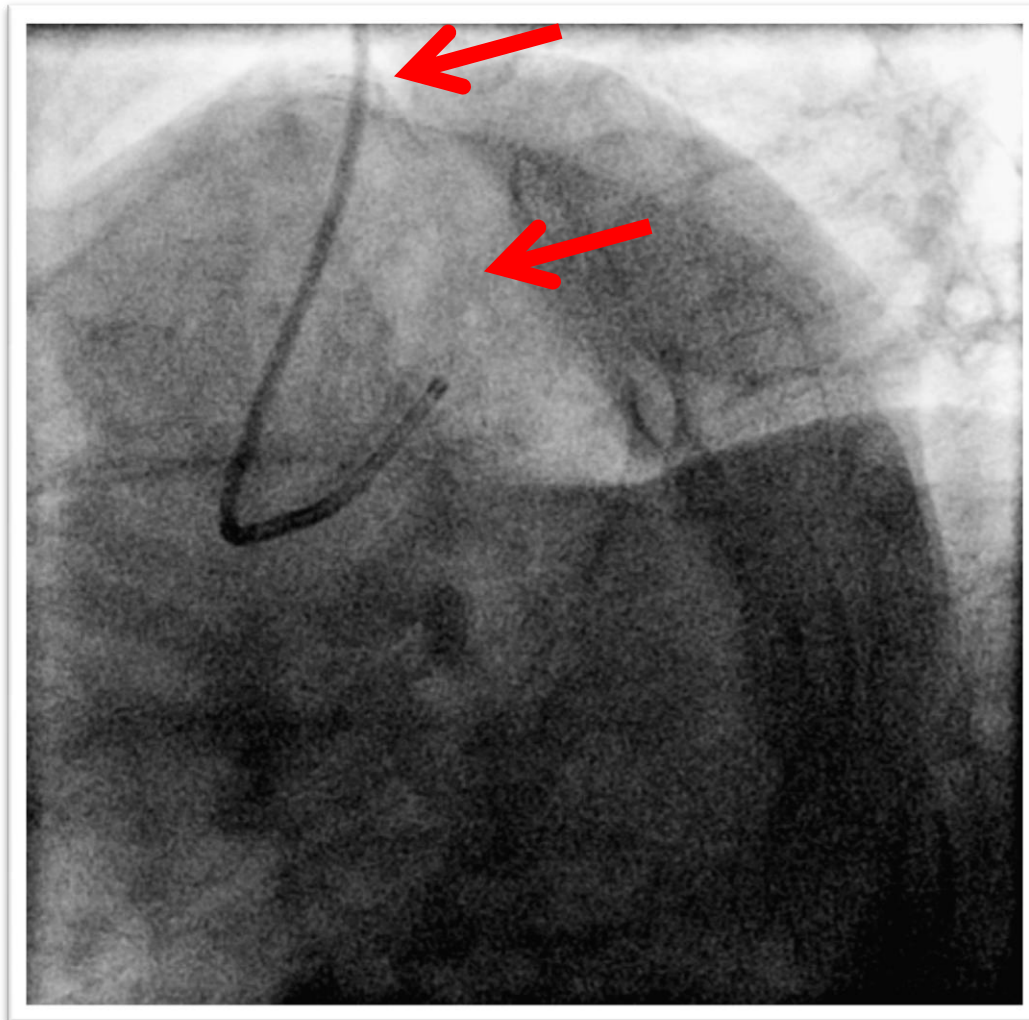
Антикоагулянты при ОКС без подъёма ST на ЭКГ (инвазивная стратегия-ЧКВ)

1. Не менять антикоагулянт (НФГ↔НМГ)
2. Прекращать введение антикоагулянта после успешного ЧКВ
3. Выбор антикоагулянта на основе стратификации риска больного и с учётом риска кровотечений

ОКС БЕЗ ↑ СТ. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Антикоагулянты <u>рекомендованы всем</u> в добавление к антитромбоцитарному препарату	I A
<u>Выбор антикоагулянта осуществляется на основе оценки риска ишемии и кровотечения у пациента и профиля эффективности и безопасности антикоагулянта</u>	I C
В качестве антикоагулянта рекомендуется <u>Фондапаринукс 2,5 мг в сутки п/к</u> , так как у него <u>наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности</u>	I A
<u>Если выбран Фондапаринукс, то во время ЧКВ дополнительно однократно ввести болюс НФГ (85 МЕ/кг под контролем АВС или 60 МЕ/кг в случае одновременного введения ингибиторов IIb/IIIa)</u>	I B
<u>Если недоступен Фондапаринукс, то в качестве антикоагулянта рекомендован Эноксапарин 1 мг/кг п/к каждые 12 часов</u>	I B
<u>Если недоступны Фондапаринукс и Эноксапарин, то в качестве антикоагулянта рекомендован НФГ (целевое АЧТВ 50-70 сек.) или другие НМГ (в дозах с доказанной эффективностью)</u>	I C
<u>У больных, подвергаемых срочной или ранней инвазивной стратегии Бивалирудин с временным введением IIb/ IIIa ингибиторов может быть альтернативой комбинации НФГ+IIb/ IIIa ингибиторы, особенно у больных с высоким риском кровотечения</u>	I B
<u>При консервативной стратегии антикоагулянты следует продолжать до выписки из стационара</u>	I A
<u>Антикоагулянты следует прекратить после ЧКВ, если у больного нет других показаний</u>	IIa C
<u>Переход с НМГ на НФГ и наоборот не рекомендуется</u>	III B

- Больному в отделении начали эноксапарин в дозе 1мг/кг каждые 12 часов
- Дали дополнительно 300 мг клопидогрела
- Доставили в ангиографическую лабораторию

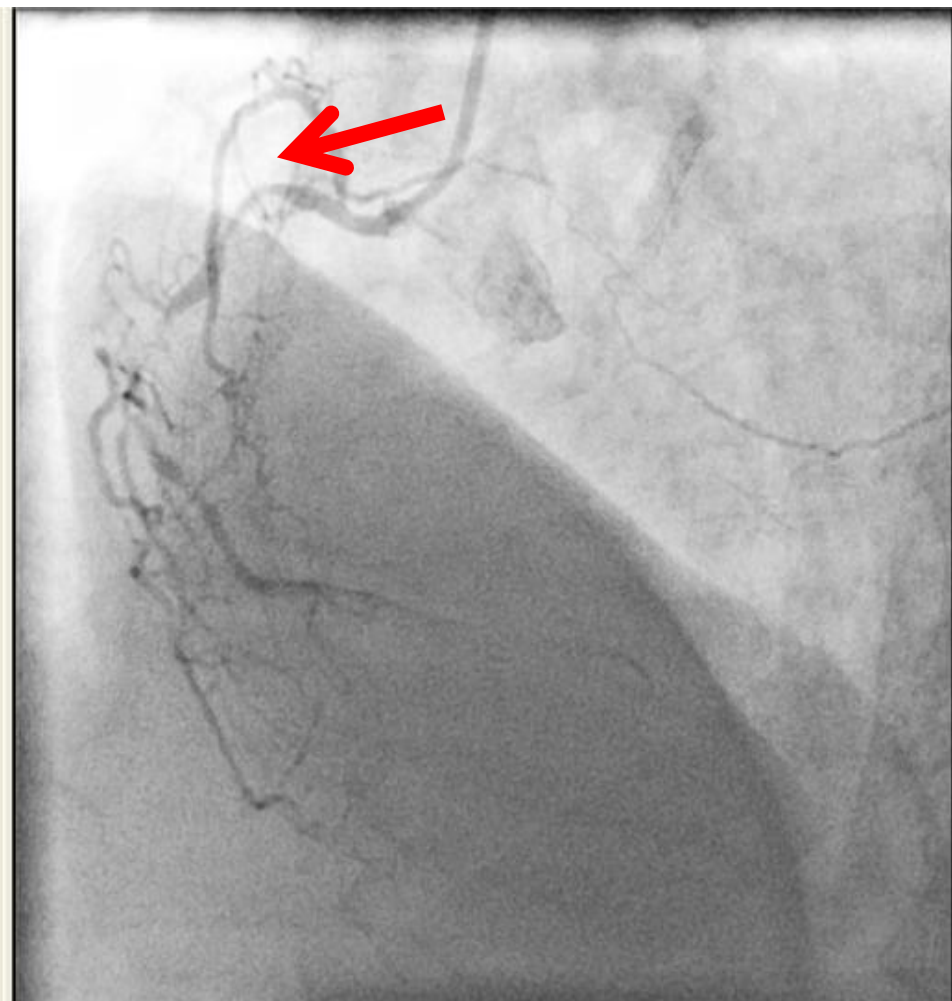


2 стента в ПНА

Результаты КАГ больного Е., 58 лет 18 июня 2011 года



Тромбоз стента в ПНА



ПКА

Учитывая обнаруженный при КАГ тромбоз стента во время ЧКВ дополнительно

- Ввели ингибитор IIb/IIIa тромбоцитов
- Монофрам (4 флакона по 2,5 мл, вес 88 кг)
- Перед введением измерили АВС
- Исходно АВС= 220 сек

ОКС без ↑ ST. IIb/IIIa ингибиторы

Выбор комбинации перорального антиагреганта с IIb/IIIa ингибитором и антикоагулянтом основан на оценке риска ишемических событий и кровотечений

I

C

Для больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, добавление IIb/IIIa ингибитора во время ЧКВ высокого риска (↑ Tn, внутрикоронарный тромб) рекомендуется только при низком риске кровотечений

I

B

Возможность добавления эптифибатид или тирофибан к аспирину до КАГ может быть рассмотрена у больных высокого риска, не получивших нагрузочную дозу P₂Y₁₂ ингибиторов

IIa

C

У больных высокого риска эптифибатид и тирофибан могут быть добавлены к двойной антитромбоцитарной терапии до КАГ, при условии сохраняющейся ишемии и низком риске кровотечений

IIb

C

В случае выбора инвазивной стратегии лечения рутинное введение IIb/IIIa ингибиторов до КАГ не рекомендуется

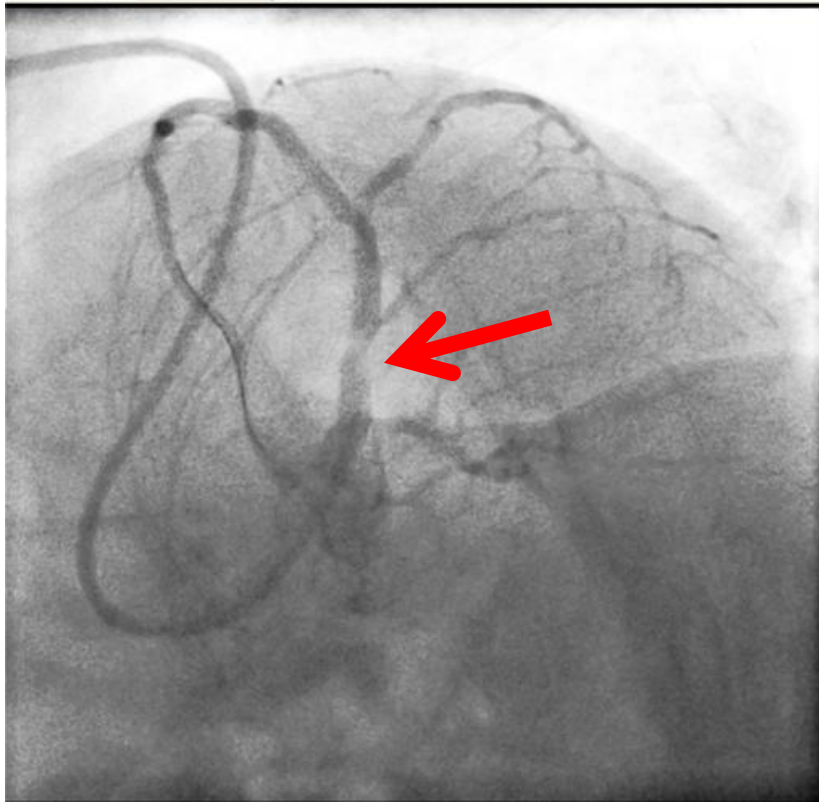
III

A

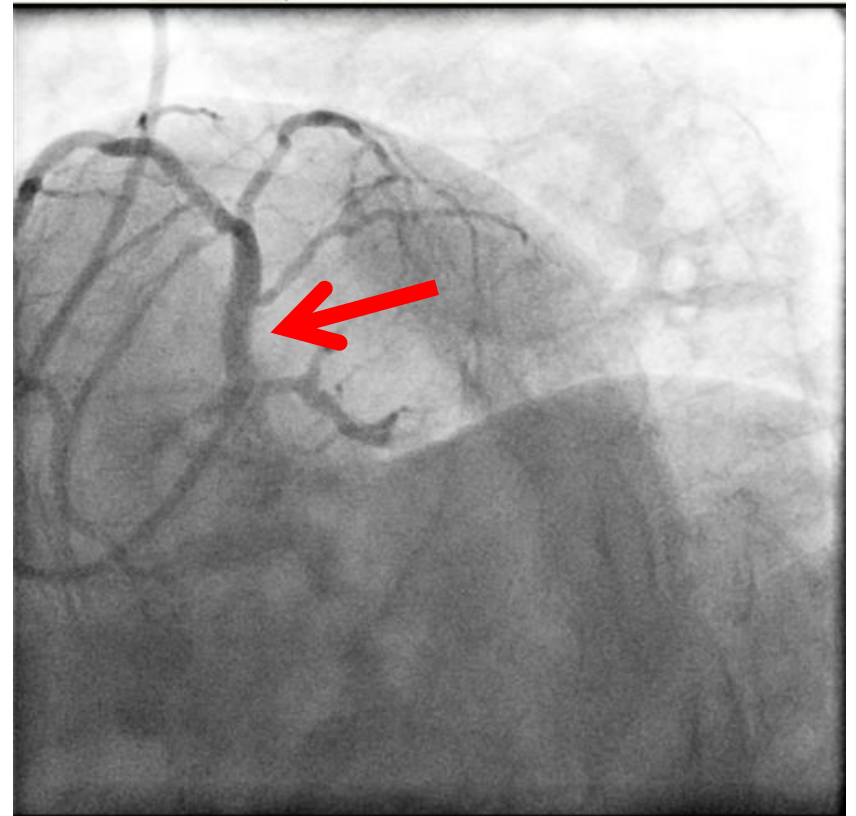
У больных, лечатся консервативно и получающих двойную антитромбоцитарную терапию, введение IIb/IIIa ингибиторов не рекомендуется

III

A



Тромбоз стента в ПНА



После ТБКА

□ Учитывая, что риск ретромбоза сохранялся, поддерживающую дозу клопидогрела увеличили до 150 мг и продолжили эноксапарин 1мг/кг х 2 раза п/к живота

✓ Антикоагулянты следует прекратить после ЧКВ, если у больного нет других показаний

Рекомендации ЕОК, 2012

- Эноксапарин отменили на 3-й день после ТКБА
- Через два дня после отмены эноксапарина возобновились приступы стенокардии в покое
- Эноксапарин был возобновлён

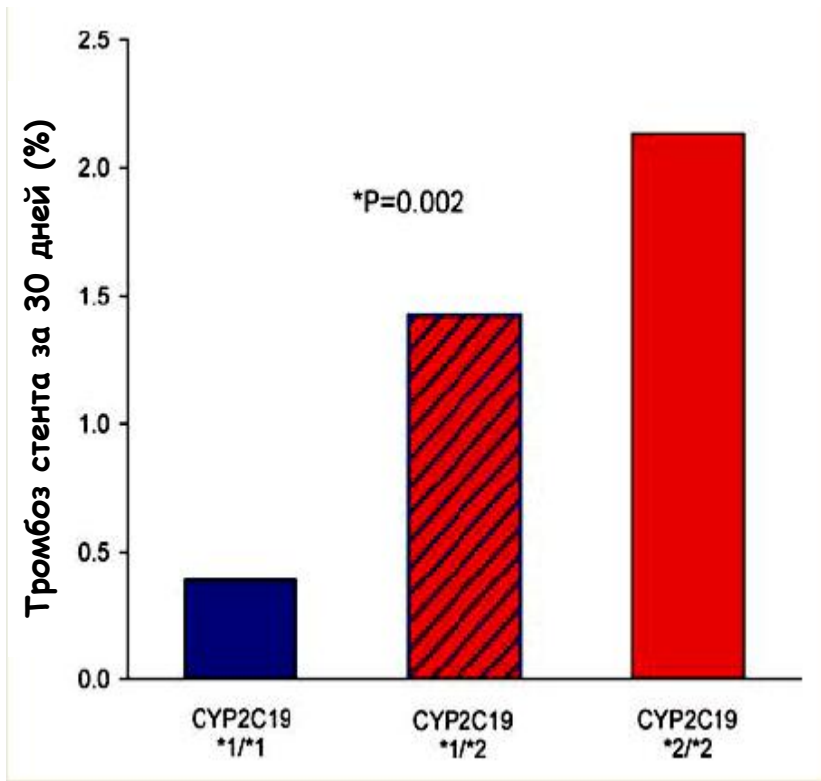
Выберите наиболее вероятную, с Вашей точки зрения, причину развившегося тромбоза стента?

1. Неудачное позиционирование стентов
2. Сниженная чувствительность к клопидогрелу
3. Очередное обострение ИБС
4. Затрудняюсь ответить

Учитывая обнаруженный при КАГ тромбоз стента в ПНА не смотря на приём двойной антитромбоцитарной терапии

- **Решили проверить чувствительность к клопидогрелу (анализ CYP2C19)**

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%

ОКС без ↑ ST.

Пероральные антиагреганты.



ESC GUIDELINES The European Society of Cardiology 2011.

□ Генотипирование и исследование функции тромбоцитов может быть использовано в отдельных случаях при лечении клопидогрелом (IIb B)

American Heart Association 

2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline)

A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

(*Circulation*. 2011;123:2022–2060.)

□ Исследование функции тромбоцитов (IIb B) и генотипирование CYP2C19 (IIb C) у больных ОКС без ↑ ST /ЧКВ, получающих тиаенопиридины, может быть выполнено, если это может повлиять на выбор лечения (IIb B)


Фармакогенетика

Фармакогенетика антиагрегантных препаратов

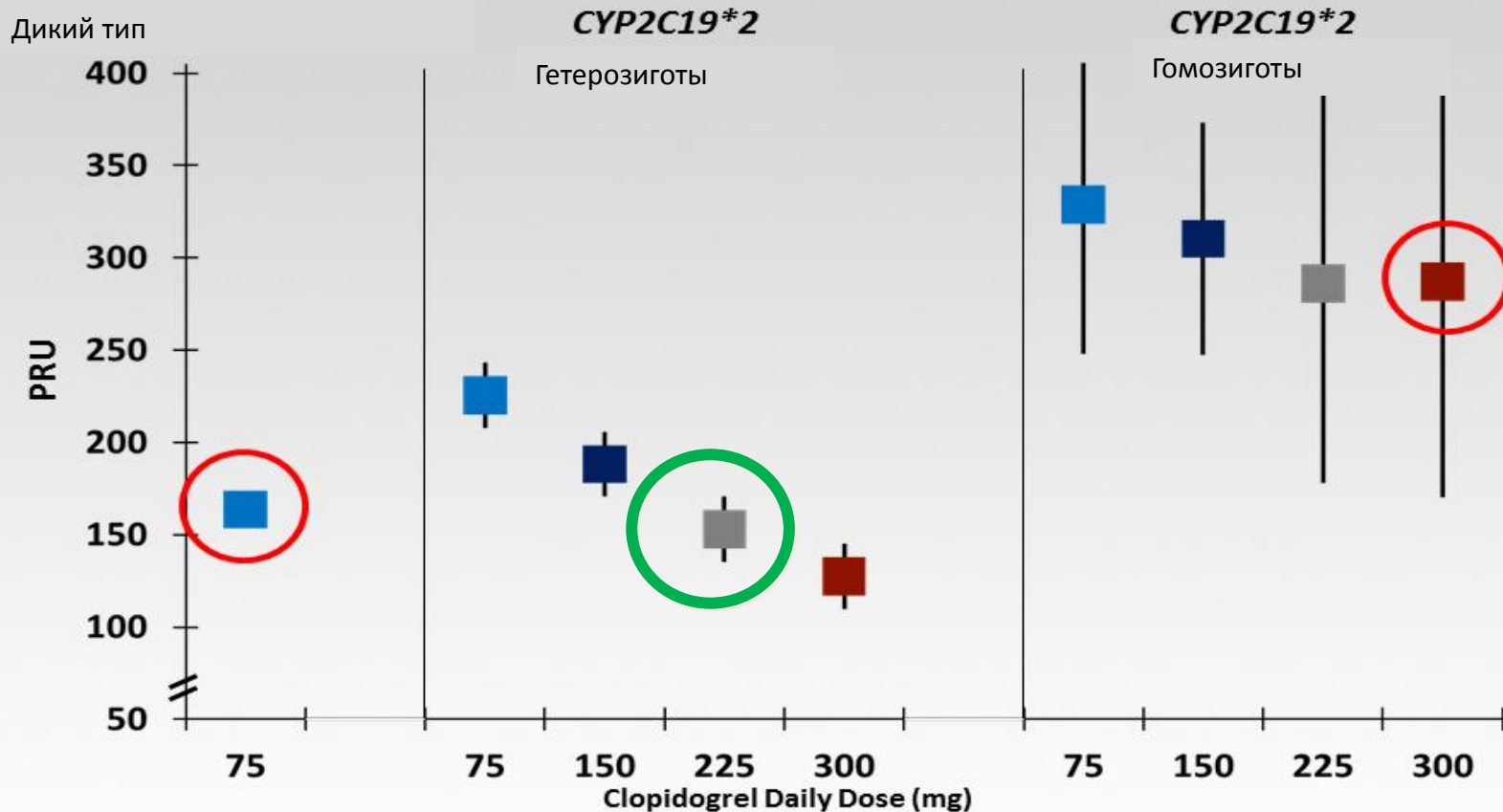
Биоматериал: Кровь с ЭДТА

Наименование исследования	Результат
ITGA2: 807 C>T (F224F) (Гликопротеин Ia (VLA-2 рецептор))	C/C
ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro) (Гликопротеин IIIa (GpIIIa), интегрин бета-3 (тромбоцитарный рецептор фибриногена))	T/T
CYP2C19: -806 C>T *17 (Цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19)	C/C
ABCB1: 3435 C>T (ATP-binding cassette, sub-family B)	C/C
CYP2C19: 681 G>A *2 (P227P) (Цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19)	CYP2C19*2/*2
CYP2C19: 636 G>A *3 (W212X) (Цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19)	G/G

Выберите оптимальную для больного антитромботическую терапию с учётом результатов фармакогенетического исследования

1. Продолжу лечение аспирином и увеличенной дозой клопидогрела (150 мг) до 1 года
2. Добавлю к двойной антитромбоцитарной терапии варфарин (МНО 2,0-2,5)
-  3. Заменю клопидогрел тикагрелором и продолжу аспирин в дозе 100 мг
4. Увеличу дозу аспирина до 250 мг и клопидогрела до 150 мг

ELEVATE. Увеличение дозы клопидогрела и остаточная реактивность тромбоцитов у гомо- и гетерозигот *CYP2C19*2*



□ Увеличение дозы клопидогрела до 225 мг в день у гетерозигот по *CYP2C19*2* позволяет достичь снижения ОРТ, наблюдаемого у носителей дикого типа при использовании дозы 75 мг в день

- Клопидогрел заменили на тикагрелор 90 мгх 2 раза в день
- Эноксапарин отменили через 5 дней

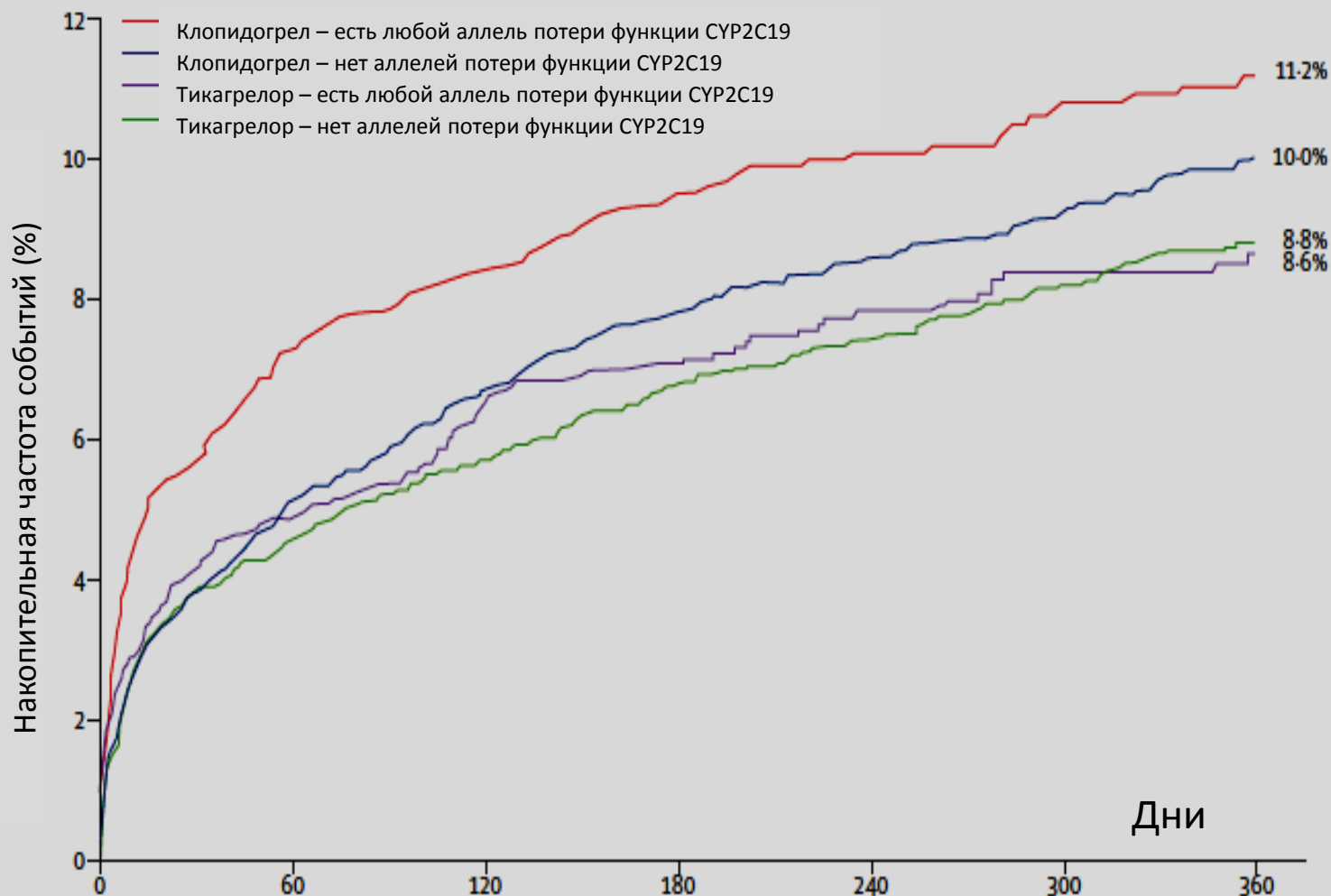
Основания заменить клопидогрел
на тикагрелор у больного
ОКС без \uparrow ST среднего и высокого
риска, подвергнутого инвазивному
лечению

PLATO. Первичная конечная точка в зависимости от носительства аллелей CYP2C19

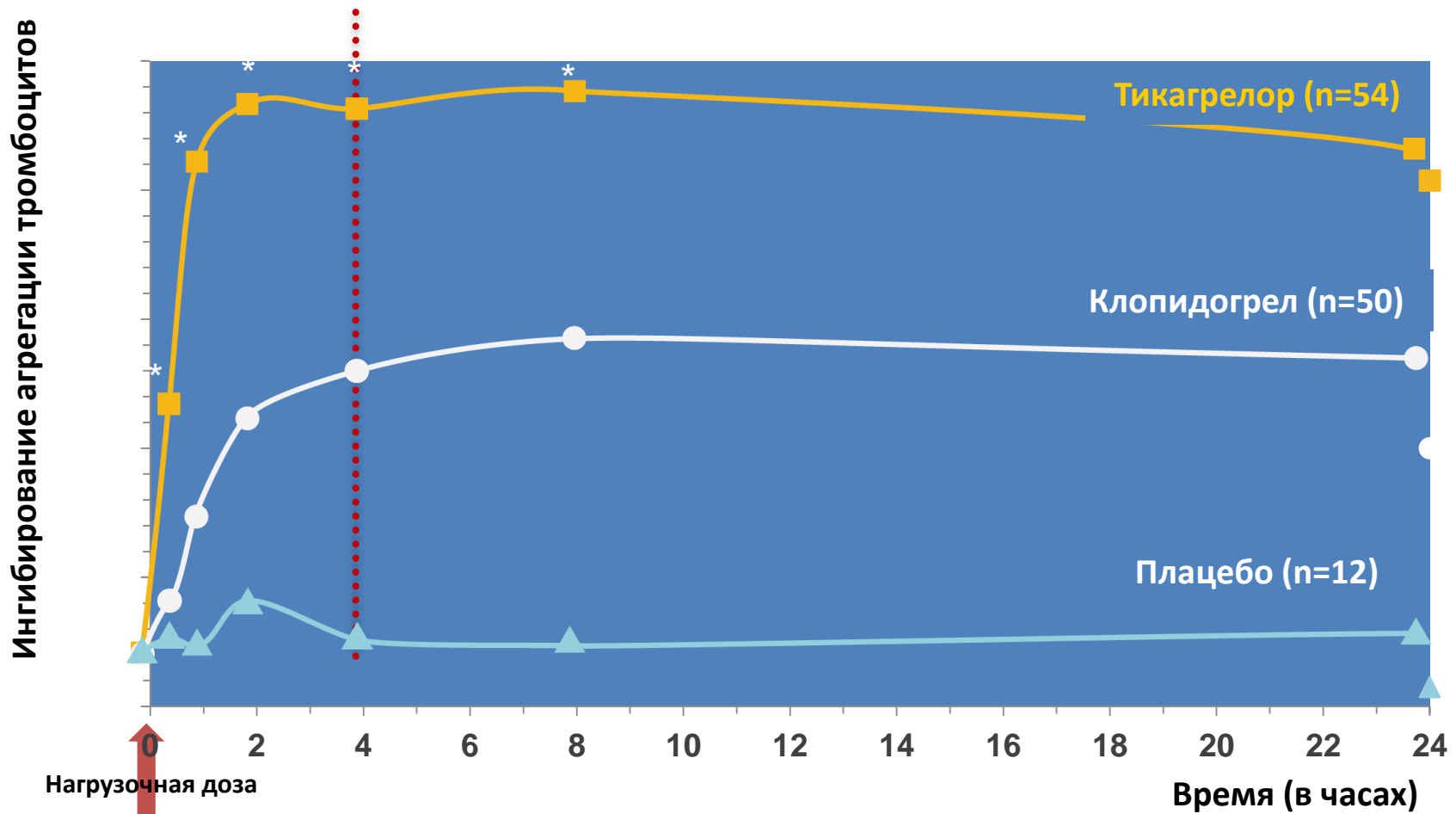
Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial

Lars Wallentin, Stefan James, Robert F Storey, Martin Armstrong, Bryan J Barratt, Jay Horrow, Steen Husted, Hugo Katus, P Gabriel Steg, Svati H Shah, Richard C Becker, for the PLATO investigators

www.thelancet.com Published online August 29, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)61274-3



Ингибирование агрегации тромбоцитов: начало эффекта у больных стабильной ИБС



Тикагрелор, нагрузочная доза в 180 мг у пациентов со стабильным течением ИБС

Клопидогрел, нагрузочная доза в 600 мг у пациентов со стабильным течением ИБС

* $P < 0,0001$ тикагрелор vs клопидогрел

Тест агрегации тромбоцитов не может быть использован для контроля за действием антитромбоцитарных препаратов

Полиморфизм ABCB1 C3435T	-0,98	4,50	0,04
ОКС с ↑ ST в анамнезе	0,51	3,9	0,04
ФВ менее 40%	0,95	2,43	0,1
Индуктор – арахидоновая кислота 0,5 мг/мл			
Терапия АСК	-2,19	16,95	0,0001
Сахарный диабет	0,89	3,69	0,05
Мерцательная аритмия	1,50	2,3	0,1
ОКС менее 45 дней назад	0,6	2,2	0,1
Повышение уровня ММП-2	0,55	4,7	0,03

Жесткие требования к тесту по оценке функции тромбоцитов

- Простой в исполнении
- Возможность выполнения у постели больного
- Без пробирок и пипеток
- Быстрый результат

Тест для оценки функции

- **Агрегация тромбоцитов**
 - АТ (метод светопропускания)
 - АТ (импедансный метод)
- **Проточная цитометрия (цитофлуориметрия)**
 - Активированные рецепторы тромбоцитов IIb/IIIa
 - Экспрессия Р-селектина
 - Лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты
 - Vasodilator-associated stimulated phosphoprotein (VASP)
- **Быстрая оценка функции тромбоцитов**
 - **Быстрый анализатор функции тромбоцитов (VerifyNow)**
 - ТЭГ
 - PFA-100, Plateletworks
 - Cone and plate(let) анализатор (IMPACT)

Генетический тест

- ABCB1
(р-гликопротеин, всасывание Клопидогрела в ЖКТ)
- CYP2C19*2 (превращение Клопидогрела в печени в активный метаболит),

Быстрое генотипирование

- VeriGene (Nanosphere Inc)
- AmpliChip Cyp450 (Roche Diagnostics GmbH)
- Infinity (AutoGenomics Inc)

Время выполнения анализа 3-8 часов

Больной Е., 58 лет результаты исследования ОРТ (остаточная реактивность тромбоцитов-VerifyNow System)

- На фоне приёма клопидогрела в течение ≥ 4 месяцев (Плавикс 75 мг сутки)
ОРТ (PRU) – 284 ед.
- На фоне приёма тикагрелора (Брилинта ≥ 5 дней)
ОРТ (PRU) – 43 ед.

✓ ОРТ на терапии тикагрелором оказалась существенно ниже, чем при лечении клопидогрелом

Факторы, влияющие на исходы* больных, переживших ЧКВ и получающих клопидогрел

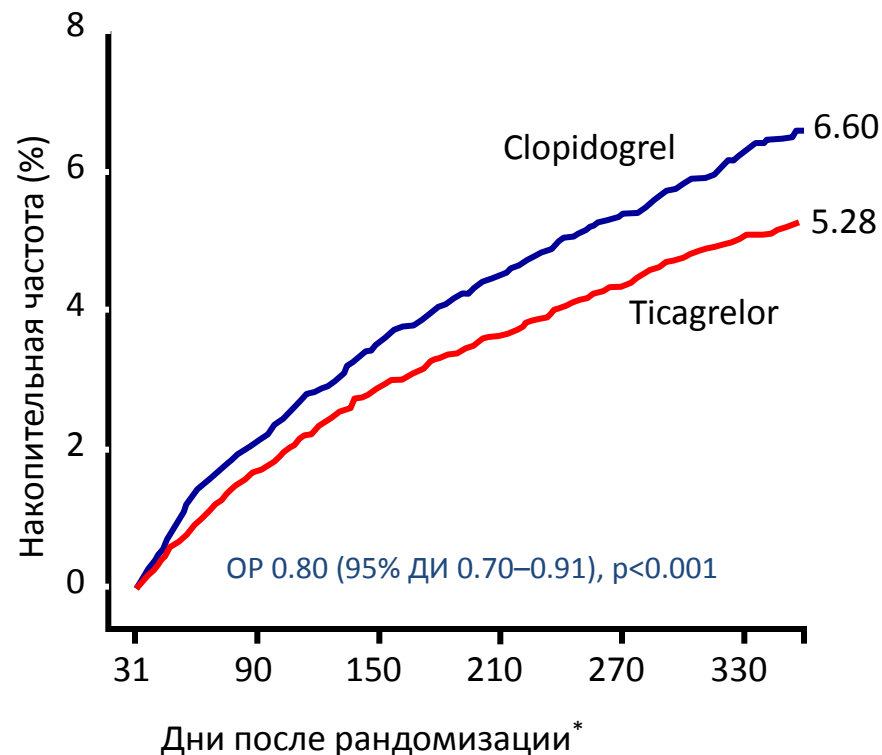
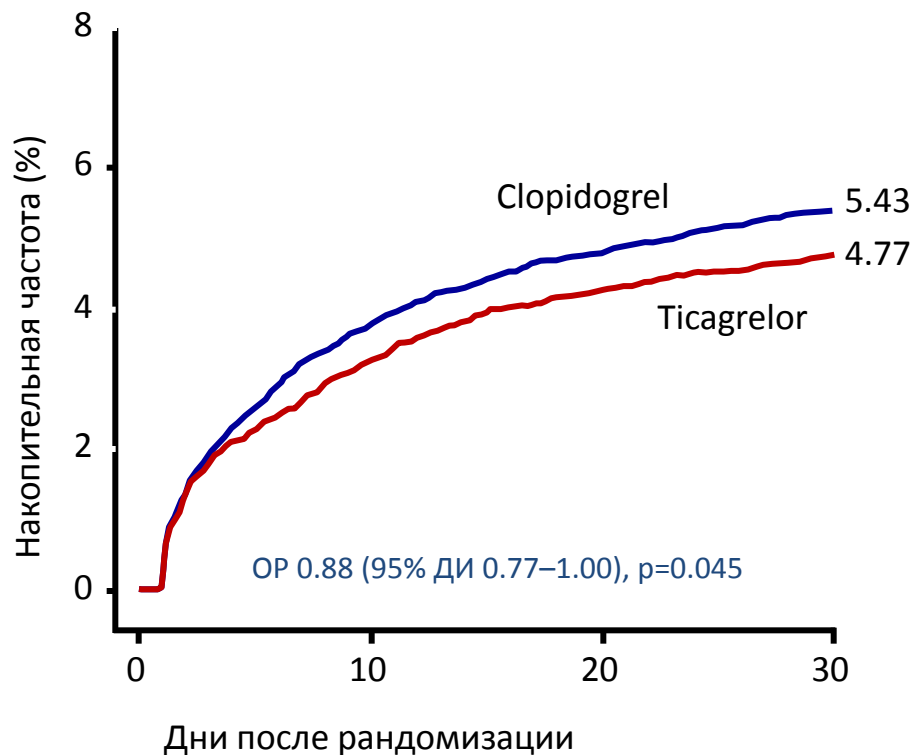
GRAVITAS (перечёт результатов с новыми отрезными точками ОРТ в многофакторном анализе с использованием регрессионной модели Кокса)

60 дней наблюдения	Стандартизо- ванный ОР	95% ДИ		p
		Мин.	Макс.	
<u>ОРТ на лечении клопидогрелом <208 ед.</u>	0,23	0,05	0,98	0,047
ОКС	3,95	1,83	8,53	<0,001
СД	2,49	1,1	5,64	0,028
ИМ в анамнезе	2,16	0,94	4,93	0,068
АКШ в анамнезе	1,92	0,87	4,23	0,108
ЧКВ в анамнезе	1,76	0,74	4,16	0,201
Клиренс <60 мл/мин	1,48	0,69	3,18	0,315
Приём β- блокаторов при выписке	1,27	0,42	3,85	0,668
Общая длина стентов, мм	1,01	1,01	1,02	0,003

* - ССС+ИМ+ТРОМБОЗ СТЕНТА

(Circulation. 2011;124:1132-1137.)

Первичная конечная точка (ССС+ИМ+ИИ)

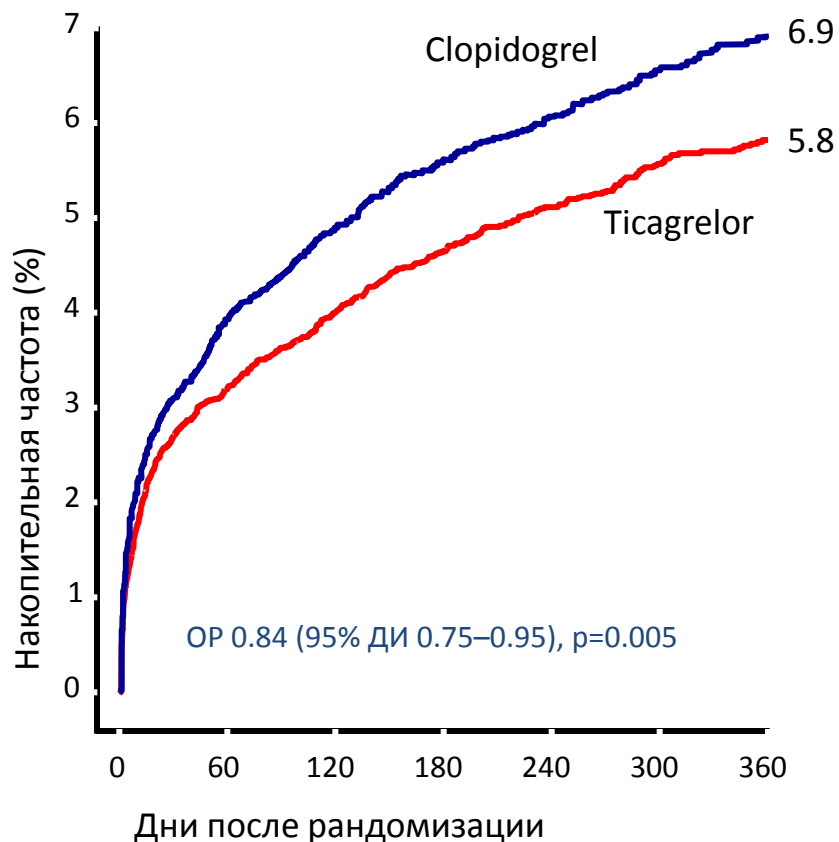


Ticagrelor	9,333	8,942	8,827	8,763	8,673	8,543	8,397	7,028	6,480	4,822
Clopidogrel	9,191	8,875	8,763	8,688	8,688	8,437	8,286	6,945	6,379	4,751

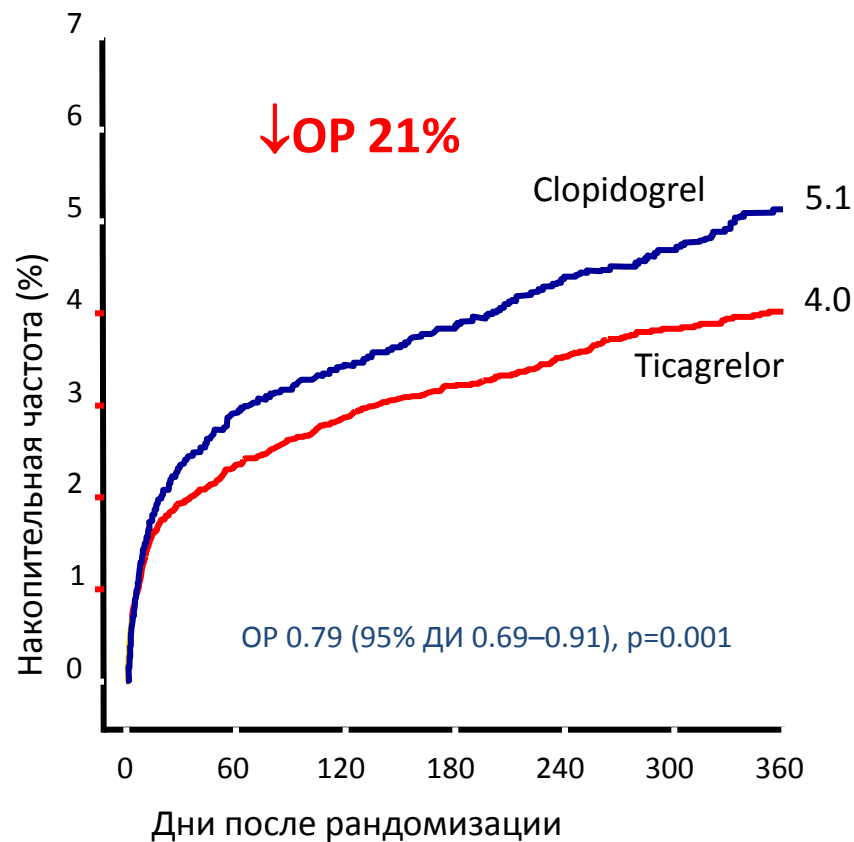
*Исключены больные, достигшие первичной конечной (.) в первые 30 дней

Вторичные конечные точки эффективности

Инфаркт миокарда



Сердечно-сосудистая смерть



Ticagrelor	9,333	8,678	8,520	8,279	6,796	5,210	4,191
Clopidogrel	9,291	8,560	8,405	8,177	6,703	5,136	4,109

	9,333	8,294	8,822	8,626	7119	5,482	4,419
	9,291	8,865	8,780	8,589	7079	5,441	4,364

ОКС без ↑ СТ. Пероральные антиагреганты. (2)

<p><u>Тикагрелор</u> (180+90мгх2р/день) рекомендован <u>всем</u> больным <u>среднего и высокого риска</u> (↑тропонина) <u>независимо от стратегии лечения и предварительно назначенного клопидогрела</u>, в последнем случае клопидогрел следует отменить)</p>	I	B
<p><u>Празугрел</u> (60+10 мгх1р/день) рекомендован для больных не получивших P₂Y₁₂ ингибиторы (особенно у больных <u>СД</u>) <u>с известной коронарной анатомией и планируемым ЧКВ</u> если нет высокого риска жизнеугрожающих <u>кровотечений</u> или других противопоказаний*</p>	I	B
<p><u>Клопидогрел</u> (300+75 мг/день) рекомендован в случае, <u>если больной не может получить тикагрелор и празугрел</u></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.

Антитромбо- тицарные	Класс, уровень	Детали
Аспирин	I B	
Ингибиторы P₂U₁₂ рецепторов I A:		
Клопидогрел	I B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Нагрузочная доза -600 мг
Празугрел 60 мг	I B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Противопоказан после ТИА/ИИ ▪ Не рекомендован лицам >75 лет ▪ Лицам с массой <60кг ↓ дозу
Тикагрелор, 180 мг	I B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Двухразовый приём, важно обеспечить приверженность к лечению

8 июля 2011 года выписан на терапии

- Тикагрелор 90 мг x 2 раза в сутки на 12 месяцев
- Аспирин 150 мг/сутки
- Метопролол 50 мг/сутки
- Престариум 2,5 мг/сутки
- Розувастатин 10 мг/сутки (целевой ХСЛПНП 2,5 ммоль/л)
- На протяжении 10 месяцев наблюдения стенокардия покоя не возобновлялась

- В мае 2012 года больному выполнена операция АКШ/МКШ
- В настоящее время принимает аспирин 75 мг в сутки
- Продолжает приём статинов, И-АПФ и бета блокаторов
- Стенокардии пока нет