

Антитромботическая  
поддержка ЧКВ  
больных ОКС  
со [стойким] подъемом ST на ЭКГ

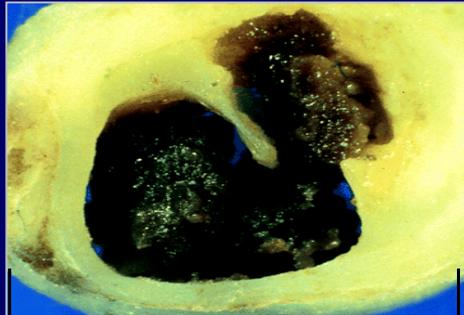
д.м.н. И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии  
ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Национальное общество по атеротромбозу

Сентябрь 2011

# Диагностика острых коронарных синдромов



Недавние симптомы ишемии миокарда

Острый коронарный синдром



Время –  
миокард

↑ ST >20 мин

Маркеры некроза миокарда

ИМ с ↑ ST

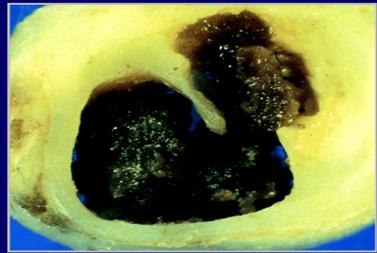
ИМ с Q

ИМ без Q

Прерванный (aborted) ИМ

—

# Подходы к ведению больных ОКС с ↑ ST



## Реперфузионное лечение

## Нет реперфузионного лечения

Первичное ЧКВ

Тромболитическая терапия

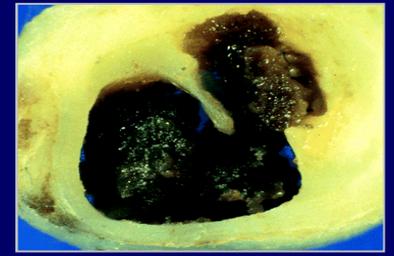
→ • Спасающее (rescue) ЧКВ в первые 12 ч

→ • Рутинная КАГ с возможным ЧКВ в первые 24 часа заболевания (фармакоинвазивный подход)

→ • КАГ с ЧКВ или КШ по показаниям (ишемия, тяжелые осложнения)



# Подходы к ведению больных ОКС с ↑ ST



## Реперфузионное лечение

└ Первичное ЧКВ

# Антитромботическое сопровождение ЧКВ

## Рекомендации Европейского кардиологического общества (2010)

Антиагреганты ← ОКС со стойкими ↑ ST → Антикоагулянты

Аспирин 150-300/75-100 [IB]

+

Клопидогрел

- 600 мг как можно быстрее [IC]
- затем 75 мг в сутки [IB]\*\*

\*\* возможна удвоенная доза  
в первые 1-2 недели после стентирования

# Антитромботическое сопровождение ЧКВ

## Рекомендации Европейского кардиологического общества (2010)

Антиагреганты ← ОКС со стойкими ↑ ST → Антикоагулянты

Аспирин 150-300/75-100 [IB]

+

**Клопидогрел\***

- 600 мг как можно быстрее [IC]
- затем 75 мг в сутки [IB]\*\*

или

**Прасугрел 60/10 [IB]**

или

**Тикагрелор 180/90×2 [IB]**

\* использовать клопидогрел, только если более эффективные блокаторы рецептора АДФ противопоказаны или не доступны

\*\* возможна удвоенная доза в первые 1-2 недели после стентирования

# Антитромботическое сопровождение первичного ЧКВ при ОКС с $\uparrow$ ST: блокаторы ГП IIb/IIIa тромбоцитов

## Время начала введения препаратов

- До ЧКВ (upstream)
- Непосредственно перед ЧКВ (до или после КАГ)
  - В ходе ЧКВ при осложнениях (bail-out)

## Длительность использования препаратов

- Во время и после ЧКВ (срок зависит от препарата):
  - абциксимаб 12 часов
  - эптифибатид 12-18 часов
  - монафрам дополнительно не вводится

# Антитромботическое сопровождение ЧКВ

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2010)

Антиагреганты ← ОКС со стойкими ↑ ST → Антикоагулянты

Аспирин 150-300/75-100 [IB]

+

**Клопидогрел\***

- 600 мг как можно быстрее [IC]
- затем 75 мг в сутки [IB]\*\*

или

**Прасугрел 60/10 [IB]**

или

**Тикагрелор 180/90×2 [IB]**

+

**БГП IIb/IIIa во время ЧКВ  
с в/коронарным тромбозом**

- абциксимаб [IIa A]
- тирофибан [IIa B]
- эптифибатид [IIb B]

\* использовать клопидогрел, только если более эффективные блокаторы рецептора АДФ противопоказаны или не доступны

\*\* возможна удвоенная доза в первые 1-2 недели после стентирования

# Антитромботическое сопровождение ЧКВ

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2010)

Антиагреганты

ОКС со стойкими ↑ ST

Антикоагулянты

Аспирин 150-300/75-100 [IB]

+

**Клопидогрел\***

- 600 мг как можно быстрее [IC]
- затем 75 мг в сутки [IB]\*\*

или

**Прасугрел 60/10 [IB]**

или

**Тикагрелор 180/90×2 [IB]**

+

**БГП IIb/IIIa во время ЧКВ  
с в/коронарным тромбозом**

- абциксимаб [IIa A]
- тирофибан [IIa B]
- эптифибатид [IIb B]

**НФГ [IC]**

\* использовать клопидогрел, только если более эффективные блокаторы рецептора АДФ противопоказаны или не доступны

\*\* возможна удвоенная доза в первые 1-2 недели после стентирования

# Бивалирудин при инвазивном лечении ОКС с ↑ ST

## Исследование HORIZONS-AMI (n=3 602)

ИМ с ↑ ST <12 ч + планируемое первичное ЧКВ

Аспирин (324-500 мг → 300-325 мг в стационаре → 75-81 мг)

Клопидогрел (300-600 мг до КАГ → 75 мг как минимум 6 месяцев)

± в/в НФ гепарин (не запрещалось) [получили ≈70% больных]

Рандомизация с учетом недавнего применения НФ гепарина, начальной дозы клопидогрела 300 или 600 мг, планируемого использования эптифибатиды или тирофибана, местонахождения в США или других странах

открытое

### НФ гепарин во время ЧКВ

- в/в болюс 60 ЕД/кг, затем по АВС

### + абциксимаб или эптифибатид

- в/в инфузия 12-18 часов

### Бивалирудин во время ЧКВ

- в/в 0,75 мг/кг → инфузия 1,75 мг/кг/ч
- через 30 минут после НФ гепарина

± БГП IIb/IIIa (no reflow, большой тромб)

За 30 суток, 1, 2 и 3 года

1-я конечная точка: крупные кровотечения

1-я конечная точка: крупные кровотечения или с-судистые осложнения

# Исследование HORIZONS-AMI (n=3 602)

Первичное ЧКВ 92,7% (из них стент у 95,5%), первичное КШ 1,7%  
БГП IIb/IIIa в группе бивалирудина 7,2%

Исходы за 30 суток	НФ гепарин + БГП IIb/IIIa	Бивали- рудин	Δ риска	p
<u>Крупное кровотечения или с-сосудистые осложнения</u>	12,1%	9,2%	- 24%	0,005
• общая смертность	3,1%	2,1%	- 34%	0,047
• сердечная смерть	2,9%	1,8%	- 38%	0,03
• повторный ИМ	1,8%	1,8%		нд
• срочн. реваск. того же сосуда	1,9%	2,6%		нд
• инсульт	0,6%	0,7%		нд
<u>Крупные кровотечения</u>				
• вне связи с операцией КШ*	8,3%	4,9%	- 40%	<0,001
• по критериям TIMI	5,0%	3,1%		0,002
• тяжелые/умеренные по GUSTO	5,6%	3,5%		0,002
<u>Тромбоцитопения</u>	2,9%	1,1%		0,003

\* критерии HORIZONS-AMI

# Исследование HORIZONS-AMI (n=3 602)

## Неблагоприятные исходы между 1 месяцем и 1 годом

	НФ гепарин + БГП IIb/IIIa	Бивали- рудин	Δ на 1000	р
<u>Крупное кровотечения или с-сосудистые осложнения</u>	7,8%	7,3%		нд
• общая смертность	1,8%	1,4%		нд
• сердечная смерть	0,9%	0,4%	- 5	0,046
• повторный ИМ*	2,8%	1,7%	- 11	0,041
• срочн. реваск. того же сосуда	4,3%	4,7%		нд
• инсульт	0,5%	0,4%		нд
Тромбоз стента	1,1%	1,0%		нд

\* за счет ИМ без зубца Q

# Роль кровотечений и инфаркта миокарда в итоговом эффекте инвазивного лечения ОКС с $\uparrow$ ST

## Анализ исследования HORIZONS-AMI

### Относительный риск смерти\*

#### В первые 30 суток:

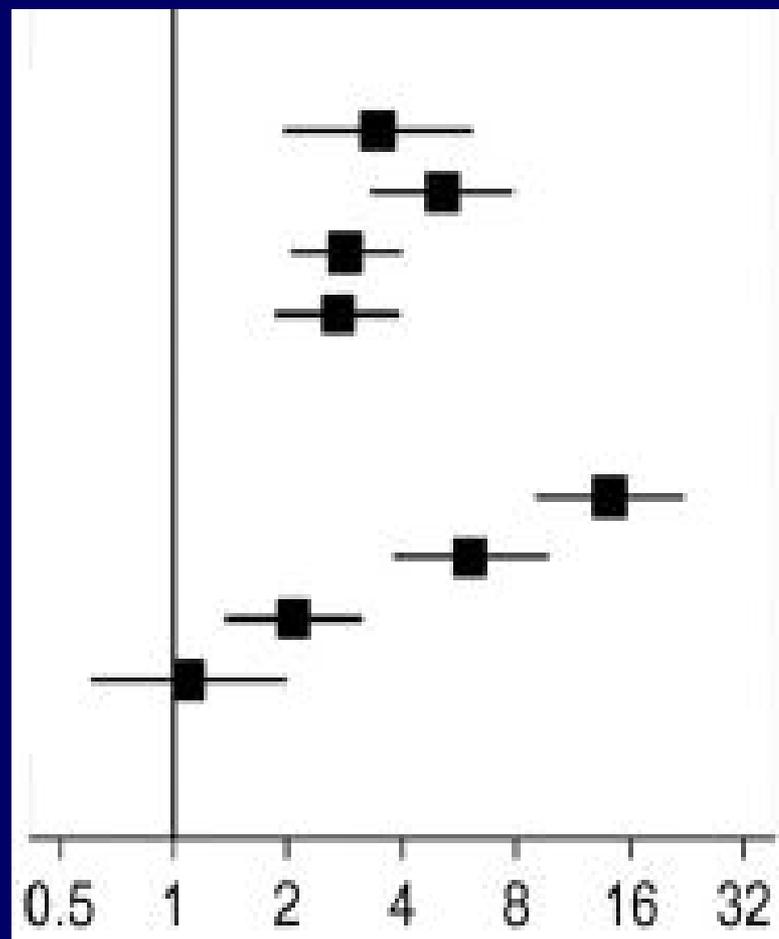
- крупное кровотечение, не связанное с операцией КШ

- инфаркт миокарда

#### Время после события:

0-1 сутки  
2-7 суток  
8-30 суток  
31 сутки - 1 год

0-1 сутки  
2-7 суток  
8-30 суток  
31 сутки - 1 год



\* с учетом наличия других факторов риска

# Взаимосвязи между кровотечением и смертностью

## Повышенный риск кровотечения

### Последствия кровотечения

- смертельное кровотечение
- гиповолемия → гипотония
- анемия → гипоксемия

## Кровотечение

### Реакция врачей на кровотечение

- отмена антитромботических препаратов
- отмена бета-адреноблокаторов, ИАПФ
- переливание крови → воспаление

Ишемия/инфаркт миокарда  
Тяжелая аритмия  
Тромбоз стента

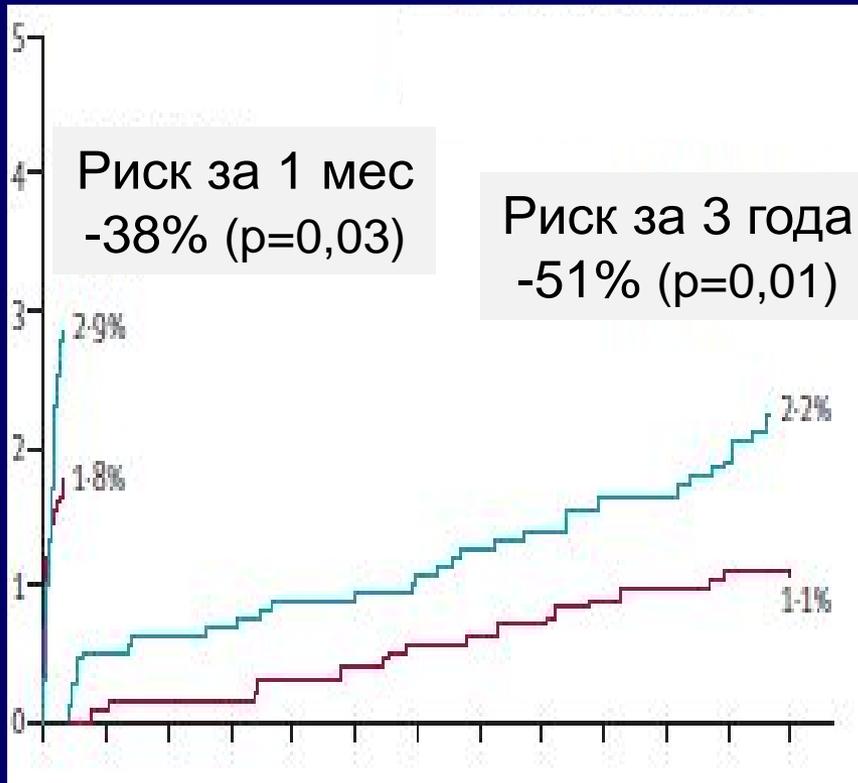
Смерть



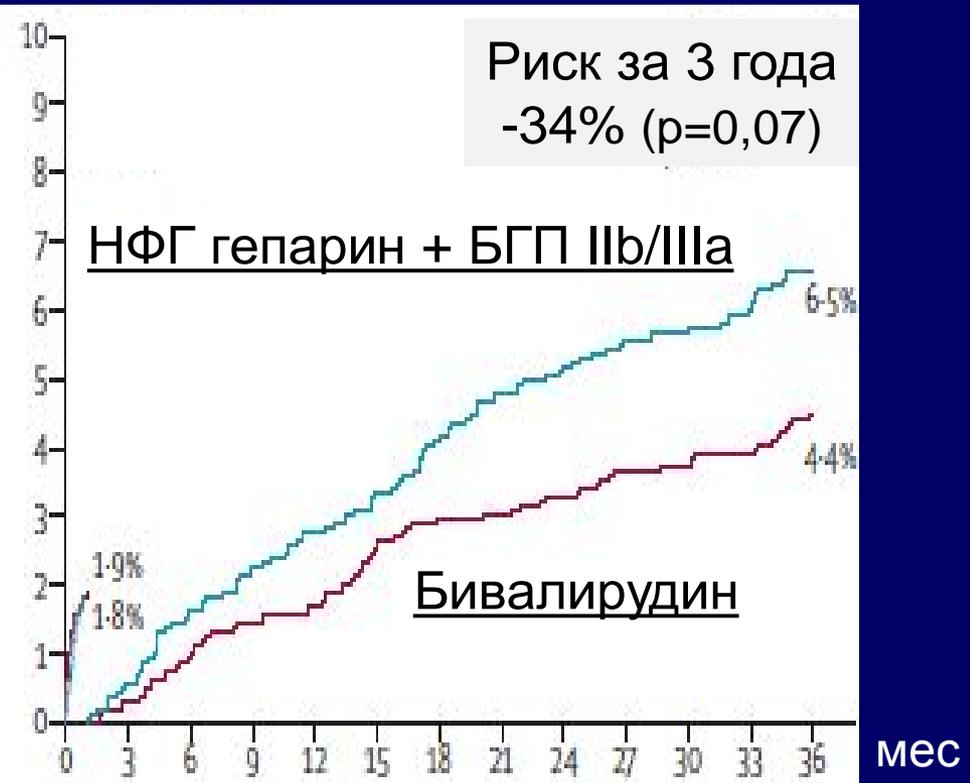
# Исследование HORIZONS-AMI (n=3 602)

## Неблагоприятные исходы между 1 месяцем и 3 годом

### Сердечная смерть



### Повторный ИМ



### Несомненный или возможный тромбоз стента (критерии ARC)

	НФ гепарин + БГП IIb/IIIa	Бивалирудин	p
• 24 часа – 3 года	4,8%	3,1%	0,01



# Исследование HORIZONS-AMI (n=3 602)

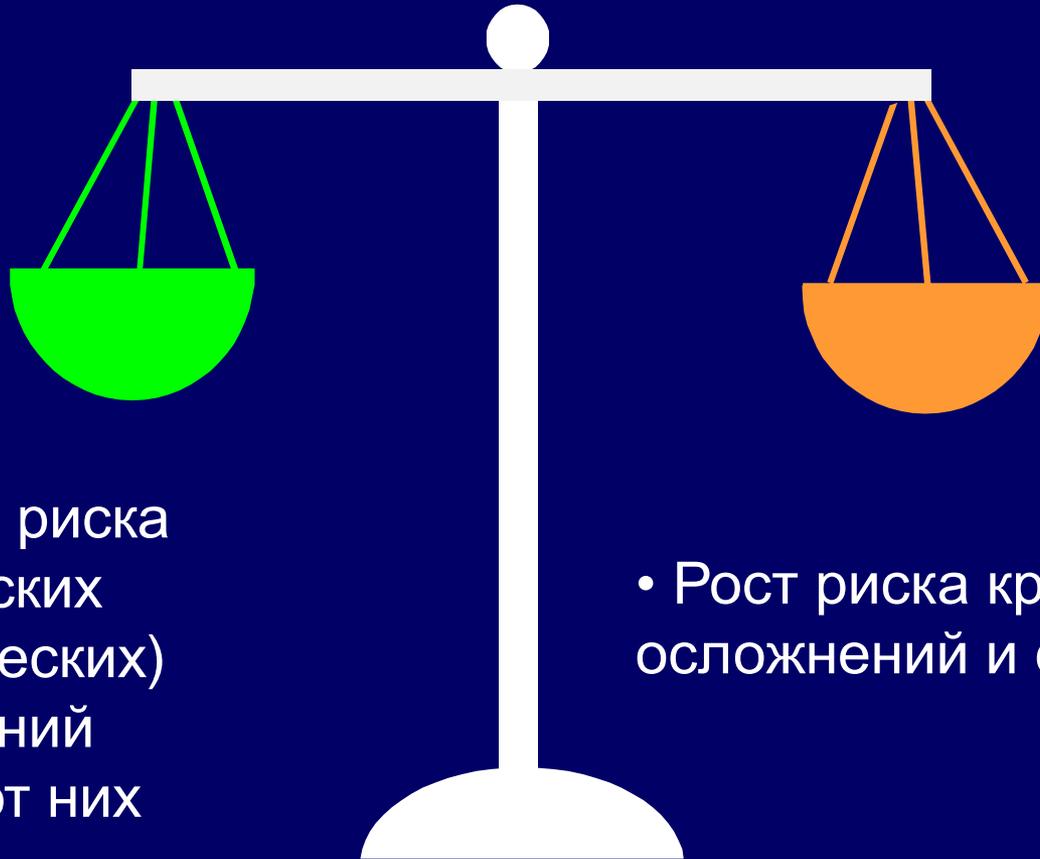
## Больные с имплантированным стентом (n=3 124)

### Несомненный или возможный тромбоз стента (критерии ARC)

	НФ гепарин + БГП IIb/IIIa	Бивали- рудин	p
• острый (первые 24 часа)	n=4 (0,3%)	n=21 (1,5%)	0,002
• подострый (24 часа – 30 суток)	1,7%	1,2%	нд
• 24 часа – 3 года	4,8%	3,1%	0,01

# Баланс пользы и риска при антитромботическом лечении ОКС

Итоговый клинический эффект



- Снижение риска ишемических (тромботических) осложнений и смерти от них

- Рост риска кровотечений, осложнений и смерти от них

# Роль инфаркта миокарда и кровотечений в итоговом эффекте лечения ОКС

## Анализ исследования HORIZONS-AMI

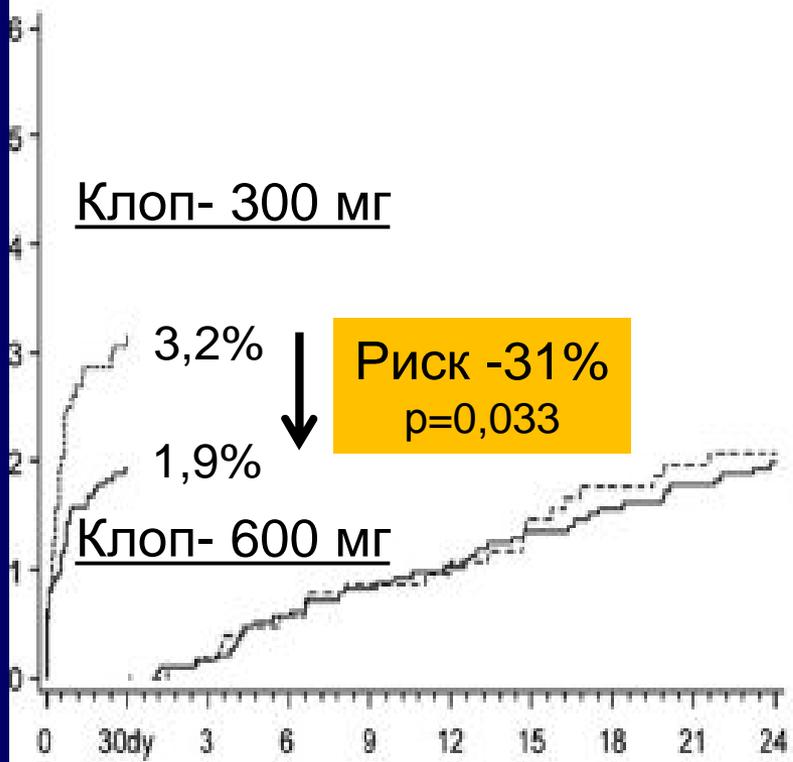
### Исходы в первые 30 суток

	Относительный риск смерти в сравнении с больными без осложнения	p	Доля среди 93 умерших
• Несомненный тромбоз стента	5,54	<0,001	n=5
• Рецидив ИМ	9,75	<0,001	n=10
• Крупное кровотечение	9,12	<0,001	n=26

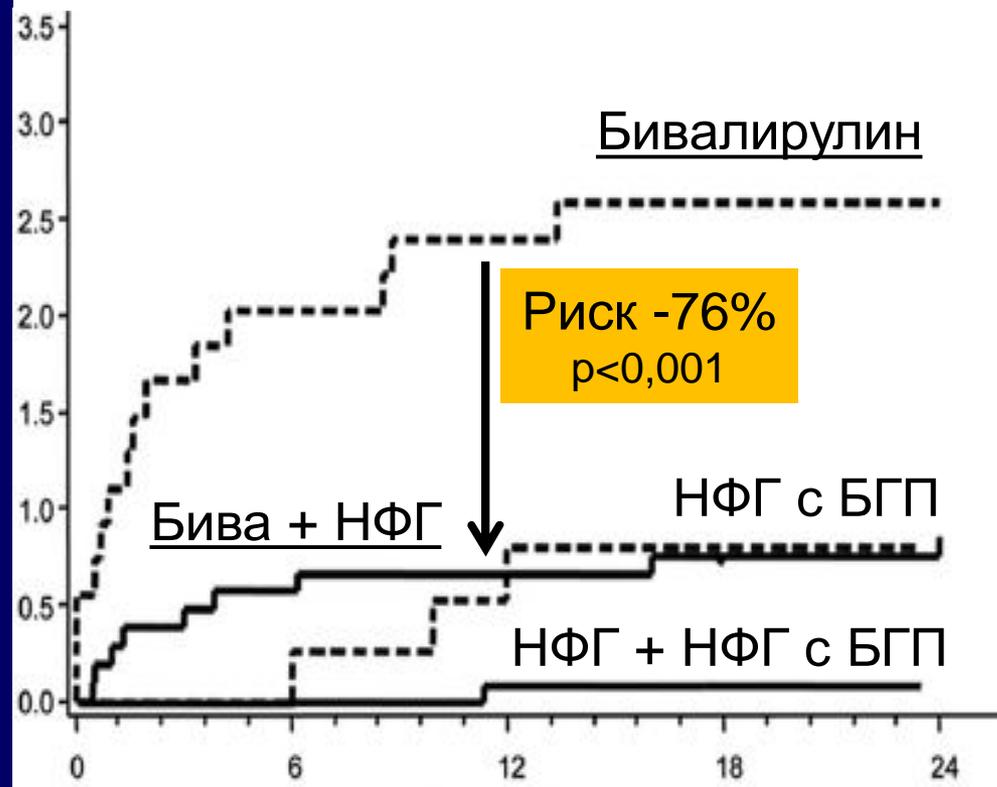
# Снижение риска тромбоза стента на бивалирудине по данным исследования HORIZONS-AMI

## Несомненный или возможный тромбоз стента (критерии ARC)

Величина нагрузочной дозы клопидогрела



Введение НФ гепарина до рандомизации



# Бивалирудин и первичное ЧКВ при ОКС с ↑ ST

## Анализ подгрупп в HORIZONS-AMI (n=3 602)

Исходы за 30 суток	Δ риска на бивалирудине в сравнении с НФГ+БГП IIb/IIIa	p для взаимодействия
<u>Крупные кровотечения*</u>		
• НФ гепарин до рандомизации	- 43%	нд
• без НФ гепарина до рандомизации	- 31%	
• клопидогрел 300 мг	- 38%	нд
• клопидогрел 600 мг	- 44%	

\* критерии HORIZONS-AMI

# Бивалирудин и первичное ЧКВ при ОКС с $\uparrow$ ST

## Возможные способы предупреждения раннего тромбоза стента

- Как можно раньше клопидогрел 600 мг
- Болюс НФ гепарина за >30 минут до начала бивалирудина
- Продление инфузии бивалирудина после процедуры
- **Перспектива:** блокаторы рецептора  $2P\Upsilon_{12}$  с быстрым гарантированным эффектом (прасугрел, тикагрелор)

# Антитромботическое сопровождение ЧКВ

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2010)

Антиагреганты ← ОКС со стойкими ↑ ST → Антикоагулянты

Аспирин 150-300/75-100 [IB]

+

**Клопидогрел\***

- 600 мг как можно быстрее [IC]
- затем 75 мг в сутки [IB]\*\*

или

**Прасугрел 60/10** [IB]

или

**Тикагрелор 180/90×2** [IB]

+

**БГП IIb/IIIa во время ЧКВ  
с в/коронарным тромбозом**

- абциксимаб [IIa A]
- тирофибан [IIa B]
- эптифибатид [IIb B]

**НФГ [IC]**

или

**Бивалирудин [IB]**  
при высоком риске  
кровотечений

\* использовать клопидогрел, только если более эффективные блокаторы рецептора АДФ противопоказаны или не доступны

\*\* возможна удвоенная доза в первые 1-2 недели после стентирования

# Антикоагулянты в лечении ОКС: перспективы Эноксапарин при первичном ЧКВ Исследование ATOLL (n=850)

ОКС с  $\uparrow$  ST + планируемое первичное ЧКВ

- Не включались уже получившие антикоагулянт
- Запрещалось менять антикоагулянт

Рандомизация

Эноксапарин

в/венно 0,5 мг/кг

( $\pm$  БГП IIb/IIIa тромбоцитов)

НФ гепарин

в/венно под контролем АВС

- 50-70 ЕД/кг с БГП IIb/IIIa
- 70-100 IU/kg без БГП IIb/IIIa

Первичное ЧКВ со стентированием



**1-я конечная точка:** смерть, ИМ, неуспех ЧКВ или крупное кровотечение вне связи с КШ в ближайшие 30 суток



Наблюдение 6 месяцев

# Эноксапарин при первичном ЧКВ. Исследование ATOLL (n=910)

Рандомизация догоспитально 70%, лучевой доступ 67%

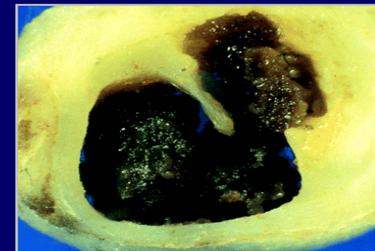
Клопидогрел 93% ( $\geq 600$  мг 66%), БГП IIb/IIIa 73,6%

Тромбэктомия 39,2%

Исходы за 30 суток	НФГ	Эноксапарин в/в 0,5 мг/кг	$\Delta$ риска	p
<u>Смерть, ИМ, неуспех процедуры или крупное кровотечение без КШ</u>	33,7%	28,0%	-17%	0,07
Смерть, ИМ, ОКС или повторная реваскуляризация	11,3%	6,7%	-41%	0,01
Смерть или осложнения ИМ	12,4%	7,8%	-37%	0,02
Смерть, ИМ или повторная реваскуляризация	8,5%	5,1%	-40%	0,04
Крупное кровотечение вне связи с КШ*	4,9%	4,5%		нд
Смерть, осложнения ИМ или крупное кровотечение	15,0%	10,2%	-32%	0,03

\* критерии исследования STEEPLE

# Подходы к ведению больных ОКС с ↑ ST



## Реперфузионное лечение

### Тромболитическая терапия

• Спасаящее (rescue) ЧКВ в первые 12 ч

• Рутинная КАГ с возможным ЧКВ в первые 24 часа заболевания (фармакоинвазивный подход)

# Тромболитическая терапия при ОКС с ↑ ST

Аспирин 160-325 + клопидогрел 75 мг (1<sup>я</sup> доза 300, если <75 лет)



Стрептокиназа

Алтеплаза

Тенектеплаза

Проурокиназа  
рекомбинантная  
“Пуролаза”

# Добавление клопидогрела к аспирину при ОКС с ↑ ST Исследование CLARITY-TIMI 28 (n=3 491; 18-75 лет)

<12 ч от ОКС с ↑ ST (медиана 2,6 ч) + тромболитик ± НФГ



Аспирин или аспирин + клопидогрел (300 → 75 мг) до КАГ



КАГ через 2-8 суток (медиана 3,5 суток)



	A	A + K	p
Полная или почти полная окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии, смерть или рецидив ИМ	21,7%	15,0%	<0,001
	Риск -36%		
Полная перфузия	60,8%	67,8%	<0,001
Неадекватный кровоток	18,4%	11,7%	<0,001
Внутрикоронарный тромб	53,8%	43,0%	<0,001

# Нагрузочные дозы клопидогрела при ЧКВ вскоре после тромболитической терапии

## Мнение экспертов Американских коллегии кардиологов и ассоциации сердца (2009)

- в первые 24 ч после тромболизиса: 300 мг
- через 24-48 ч после тромболизиса:
  - стрептокиназа → 300 мг
  - фибринспецифичный фибринолитик → 300-600 мг
- более 48 ч после тромболизиса: 300-600 мг

# Тромболитическая терапия при ОКС с ↑ ST

Аспирин 160-325 + клопидогрел 75 мг (1<sup>я</sup> доза 300, если <75 лет)



Стрептокиназа	<ul style="list-style-type: none"><li>• возможно применение без антикоагулянтов</li><li>• возможно сочетание с в/в инфузией НФГ 48 ч</li><li>• эффективнее сочетание с п/к фондапаринуксом или эноксапарином до 8 суток*</li></ul>
Алтеплаза	<ul style="list-style-type: none"><li>• сочетание с в/в инфузией НФГ 48 ч</li><li>• эффективнее сочетание с п/к эноксапарином до 8 суток*</li></ul>
Тенектеплаза	<ul style="list-style-type: none"><li>• сочетание с в/в инфузией НФГ 48 ч</li><li>• эффективнее сочетание с п/к эноксапарином до 8 суток*</li></ul>
Проурокиназа рекомбинантная “Пуролаза”	<ul style="list-style-type: none"><li>• сочетание с в/в инфузией НФГ 48 ч</li></ul>

\* если нет ↑ риска кровотечений и выраженного нарушения функции почек

# ЧКВ после тромболитической терапии на фоне начатого лечения антикоагулянтами

Нефракционированный гепарин	<ul style="list-style-type: none"><li>• дополнительные внутривенные болюсы во время процедуры под контролем АВС</li></ul>
Эноксапарин	<ul style="list-style-type: none"><li>• до 8 ч после подкожной инъекции: без дополнительного антикоагулянта</li><li>• 8-12 ч после подкожной инъекции: внутривенный болюс 0,3 мг/кг</li></ul>
Фондапаринукс	<ul style="list-style-type: none"><li>• во время процедуры стандартные дозы нефракционированного гепарина</li></ul>

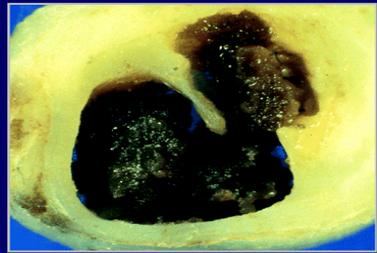
# Дозы НФГ и фондапаринукс при ЧКВ при ОКС без ↑ ST

## Исследование FUTURA/OASIS 8 (n=2 026)

Лечение фондапаринуксом → ЧКВ в первые 72 ч ОКС без ↑ ST

Исходы за 48 часов	+ НФГ в/в 50 ЕД/кг	+ НФГ 85 ЕД/кг или 60 ЕД/кг с БГП IIb/IIIa	р
<u>Кровотечение или осложнение в месте пункции</u>	4,7%	5,8%	0,27
• крупное кровотечение	1,2%	1,4%	0,73
• малое кровотечение	0,7%	1,7%	0,04
Смерть, ИМ или повторное вмешательство на том же сосуде	4,5%	2,9%	0,06
Крупное кровотечение или вмешательство на том же сосуде	5,8%	3,9%	0,05
Тромбоз катетера	0,5%	0,1%	0,15

# Подходы к ведению больных ОКС с ↑ ST



## Реперфузионное лечение

## Нет реперфузионного лечения

### Тромболитическая терапия

- • Спасающее (rescue) ЧКВ в первые 12 ч
- • Рутинная КАГ с возможным ЧКВ в первые 24 часа заболевания (фармакоинвазивный подход)
- • КАГ с ЧКВ или КШ по показаниям (ишемия, тяжелые осложнения)

# Антитромботическое лечение при не первичном ЧКВ у больных ОКС со стойкими $\uparrow$ ST на ЭКГ

- Аспирин
- Блокатор  $2P\Upsilon_{12}$  рецептора тромбоцитов:
  - клопидогрел (нагрузочная доза 300 -600 мг\*)
- Блокатор ГП IIb/IIIa (непосредственно до/во время процедуры с высоким риском тромботических осложнений)
- Антикоагулянт:
  - НФ гепарин (если не получает эноксапарин)
  - эноксапарин (если не получает НФ гепарин)
  - фондапаринукс (если получил перед процедурой) + НФ гепарин

\* В совокупности

# Длительное антитромботическое лечение ОКС с ↑ ST: сегодня

## Голометаллический стент

### Ангиопластика без стента

- Аспирин 75-100 (162)  
неопределенно долго

+ Клопидогрел 75  
по крайней мере  
14-28 суток  
(и вплоть до 1 года)\*

## Голометаллический стент

- Аспирин 75-100 (162)  
неопределенно долго

(США: в первый  
месяц возможно  
162-325 мг/сутки)\*

+ Клопидогрел 75  
как минимум 1 год  
(и вплоть до  
15 месяцев [США])\*\*

### Стент, выделяющий лекарства

- Аспирин 75-100 (162)  
неопределенно долго

(США в первые  
3-6 месяцев возможно  
162-325 мг/сутки)\*

+ Клопидогрел 75  
как минимум 1 год  
(и вплоть до  
15 месяцев [США])

\* если нет высокого риска кровотечений

\*\* при высоком риске кровотечений от 2 до 4 недель

# Длительное антитромботическое лечение ОКС с ↑ ST: завтра

## Голометаллический стент

### Ангиопластика без стента

- Аспирин 75-100 (162)  
неопределенно долго

+ Блокатор 2PY<sub>12</sub>  
вплоть до 1 года

### Стент, выделяющий лекарства

- Аспирин 75-100 (162)  
неопределенно долго

(США: в первый  
месяц возможно  
162-325 мг/сутки)\*

+ Блокатор 2PY<sub>12</sub>  
как минимум 1 год  
(и вплоть до  
15 месяцев [США])\*\*

- Аспирин 75-100 (162)  
неопределенно долго

(США в первые  
3-6 месяцев возможно  
162-325 мг/сутки)\*

+ Блокатор 2PY<sub>12</sub>  
как минимум 1 год  
(и вплоть до  
15 месяцев [США])

\* если нет высокого риска кровотечений

\*\* при высоком риске кровотечений от 2 до 4 недель

