

Фармакология антитромботических препаратов, доказавших свою эффективность при ЧКВ: антиагреганты

д.м.н. И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России

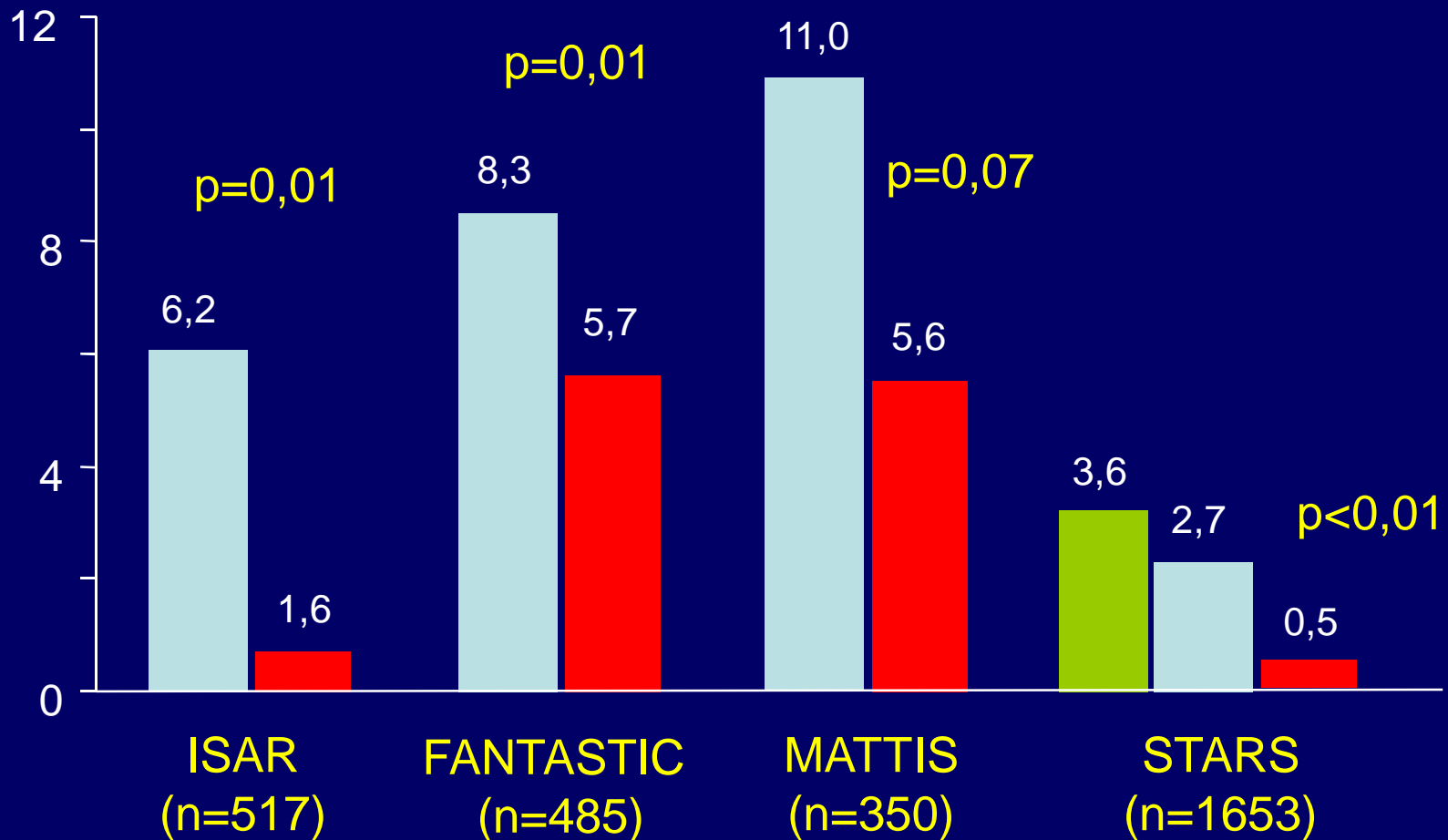
Национальное общество по атеротромбозу

Сентябрь 2011

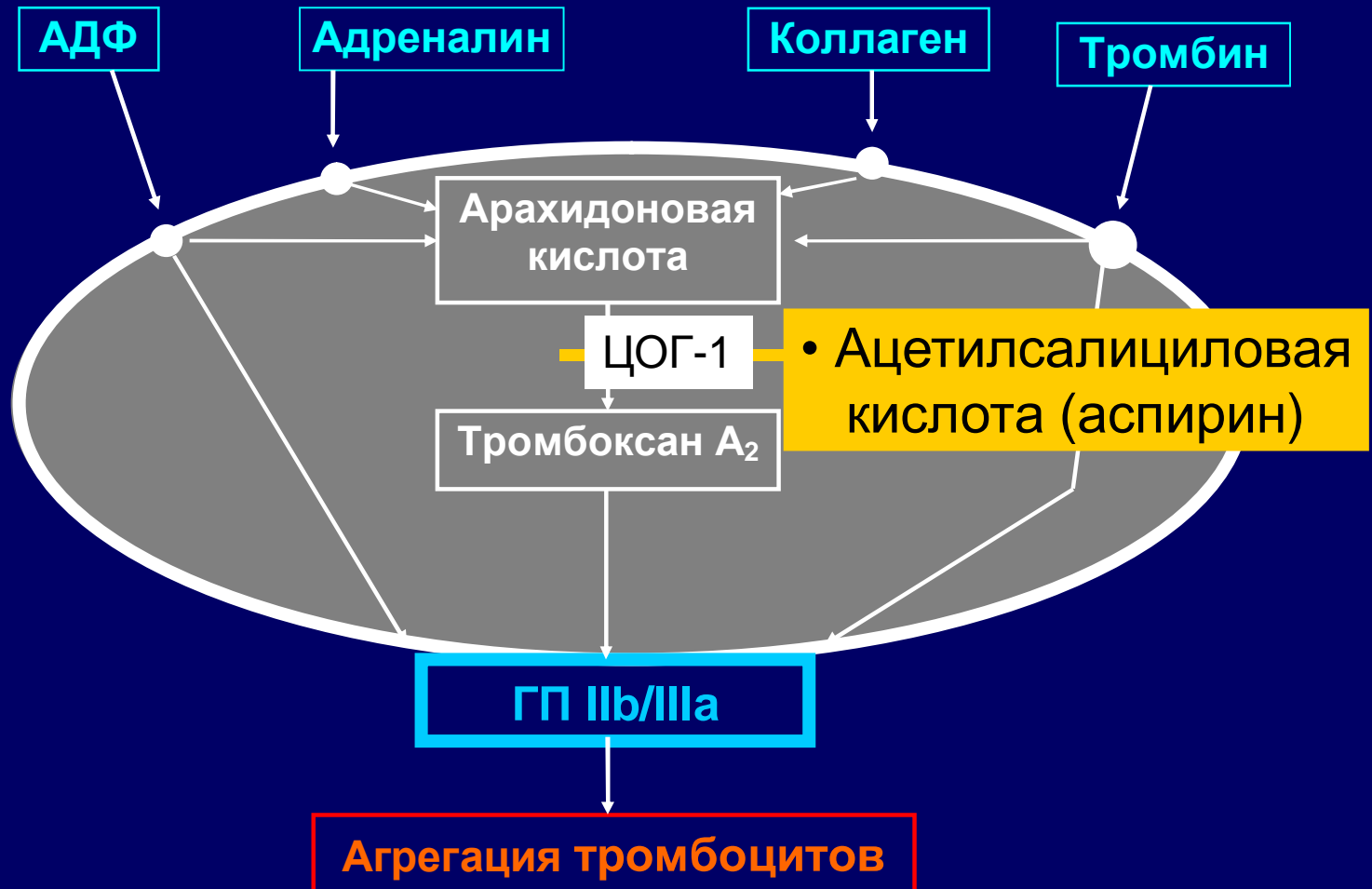
Профилактика тромботических осложнений при коронарном стентировании

■ аспирин ■ аспирин + АВК ■ аспирин + тиклопидин

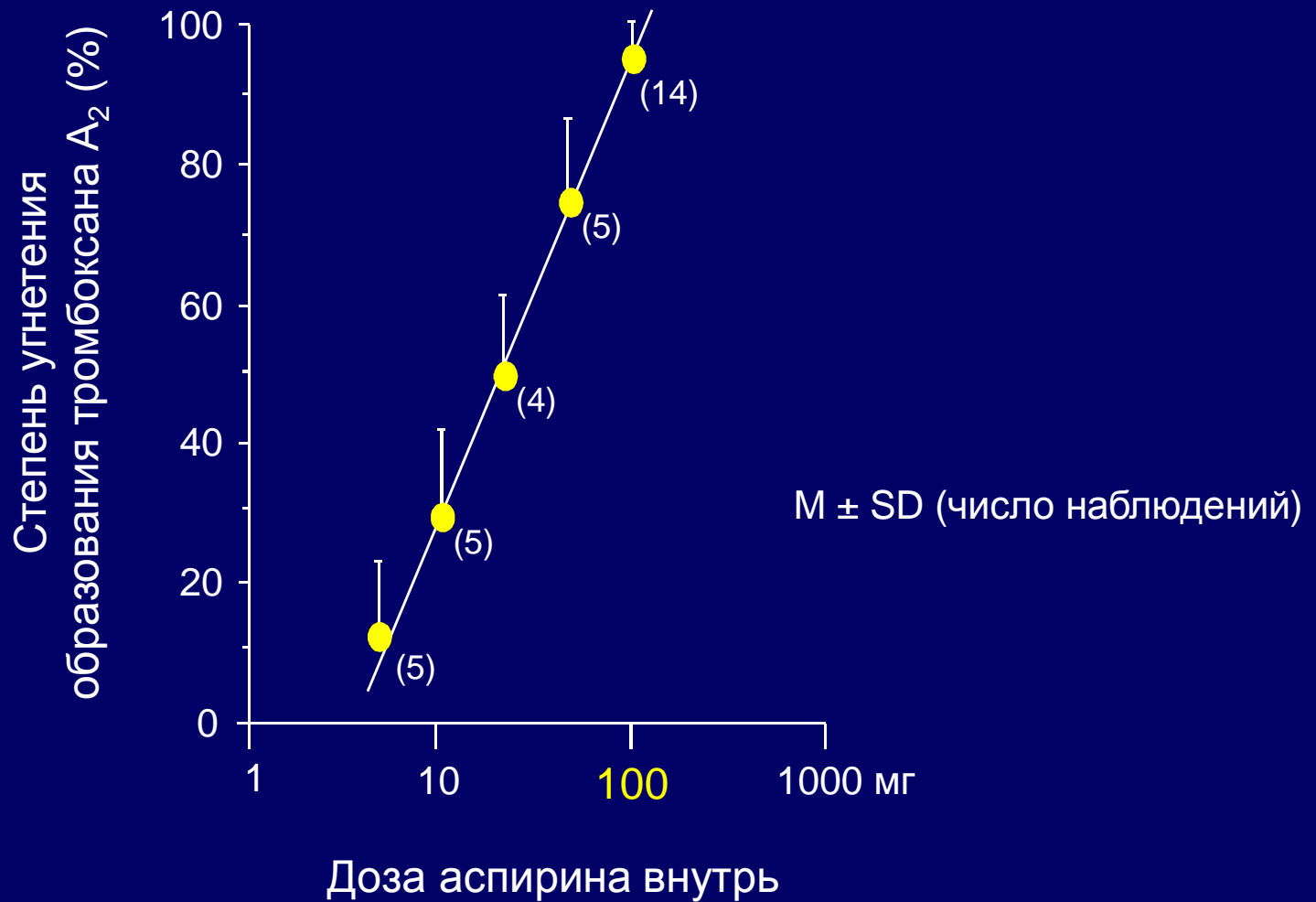
Смерть, инфаркт миокарда или реваскуляризация (%)



Антиагреганты

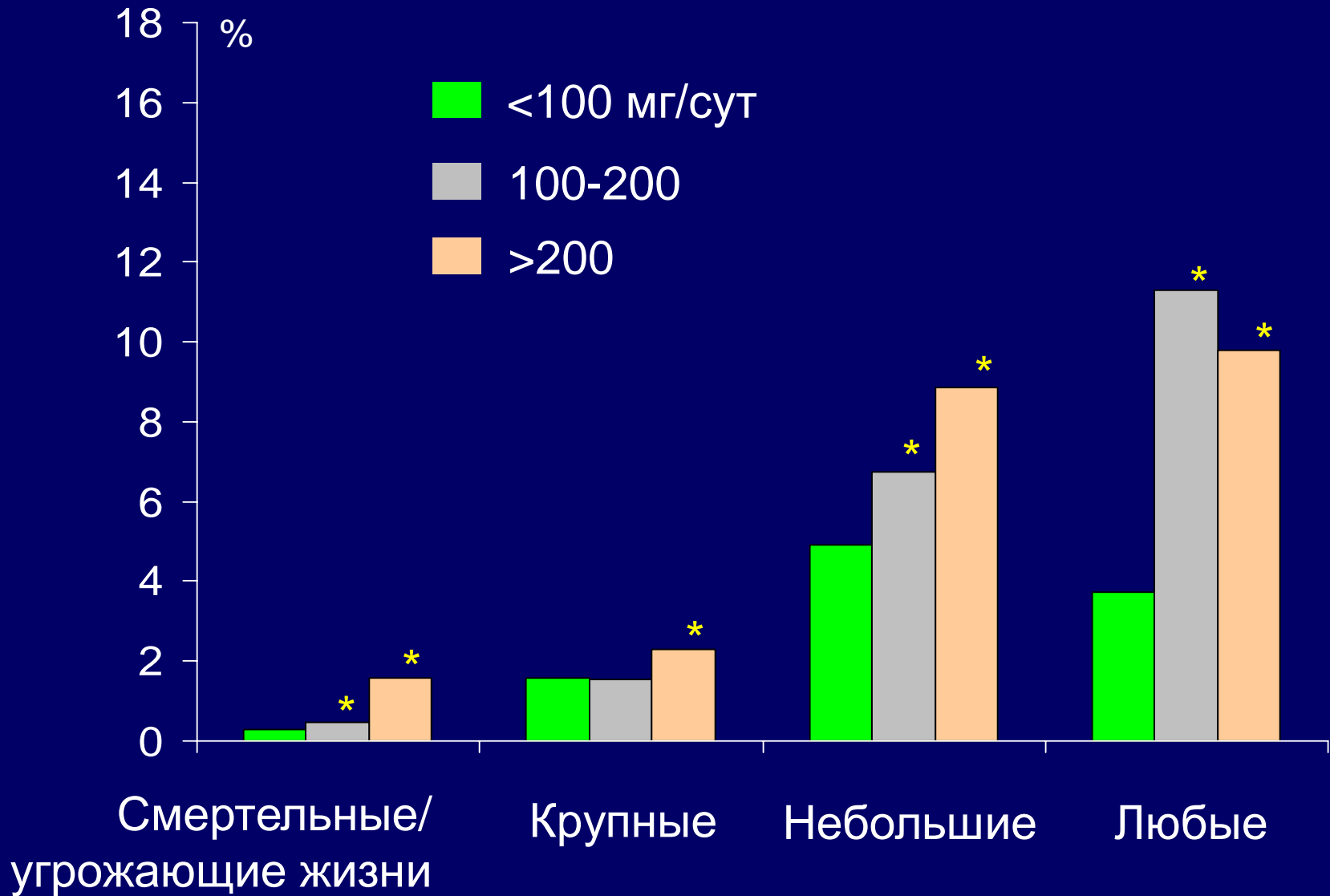


Доза аспирина и угнетение образования тромбоксана A_2 в тромбоцитах



Доза аспирина и кровотечения

Мета-анализ 31 исследования (n=192 036)



* $p < 0,05$ в сравнении с дозой <100 мг/сут

Способы защиты желудка при применении аспирина

Предотвращение желудочно-кишечных кровотечений:

- использование минимальных эффективных доз
 - ингибиторы протонного насоса
 - возможно, H_2 -блокаторы (менее эффективны)

Нет данных о возможности предотвращения желудочно-кишечных кровотечений:

- особые лекарственные формы
 - покрытые кишечнорастворимой оболочкой
 - содержащие магния гидроксид

Чрескожные коронарные вмешательства: аспирин

Рекомендации Американских Коллегии кардиологов, Ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества (2005-10)

До процедуры

У ранее не принимавших:

- внутрь 150-300 мг за 2-3 (лучше за 24) часа
- возможно внутривенно 250-500 мг

У регулярно получавших:

- внутрь 75-325 мг

После процедуры

Европа (2010)

- 75-100 мг/сут

Америка (2007-2009)

- 162-325 мг/сут (если нет высокого риска кровотечений)
 - для металлического непокрытого минимум 1 мес
 - для выделяющего сиролimus как минимум 3 мес
 - для выделяющего паклитаксел как минимум 6 мес

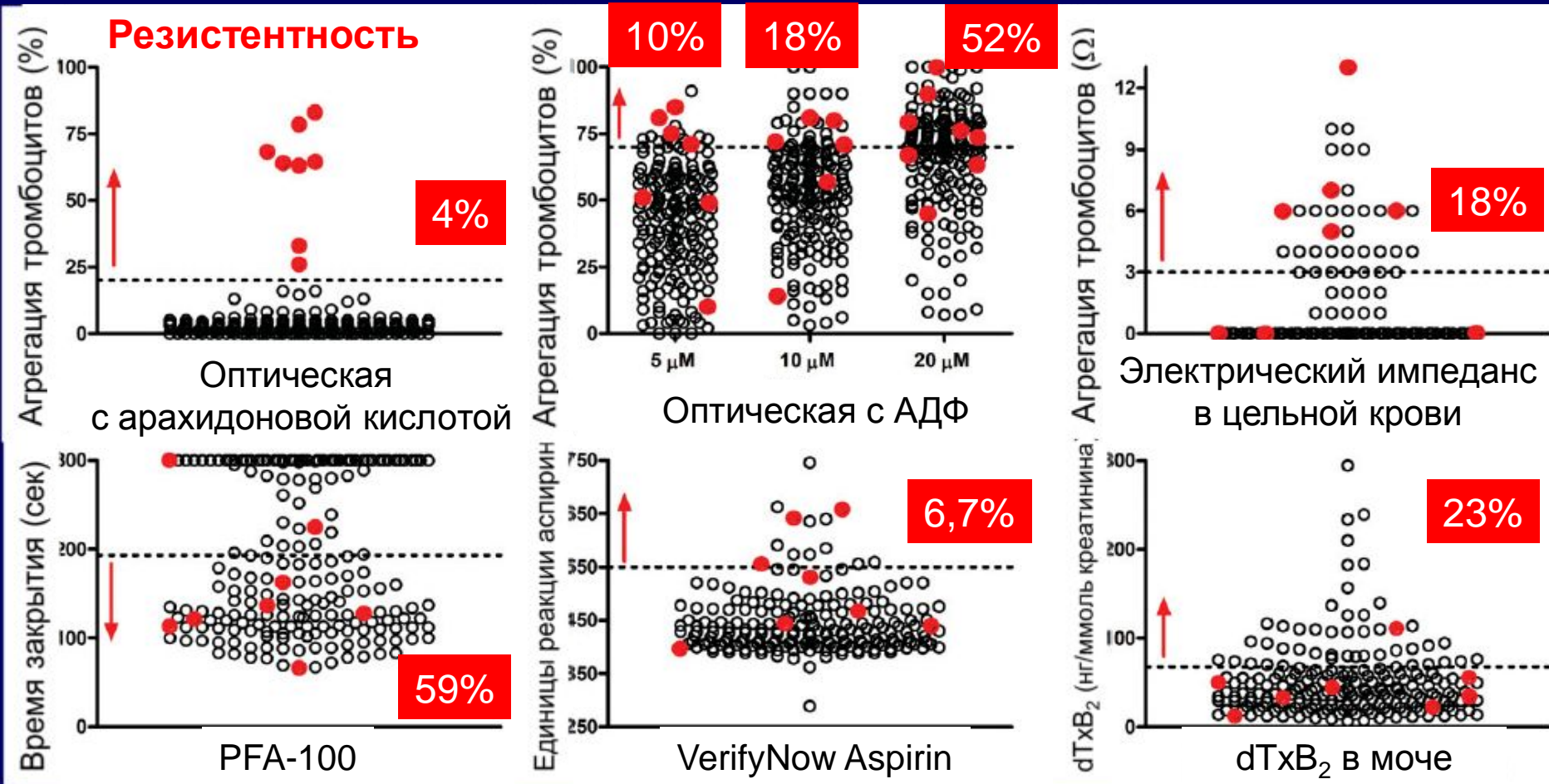
- затем 75-162 мг/сут

Доза аспирина при стентировании у больных с ОКС Исследование CURRENT-OASIS 7 (n=17 263)

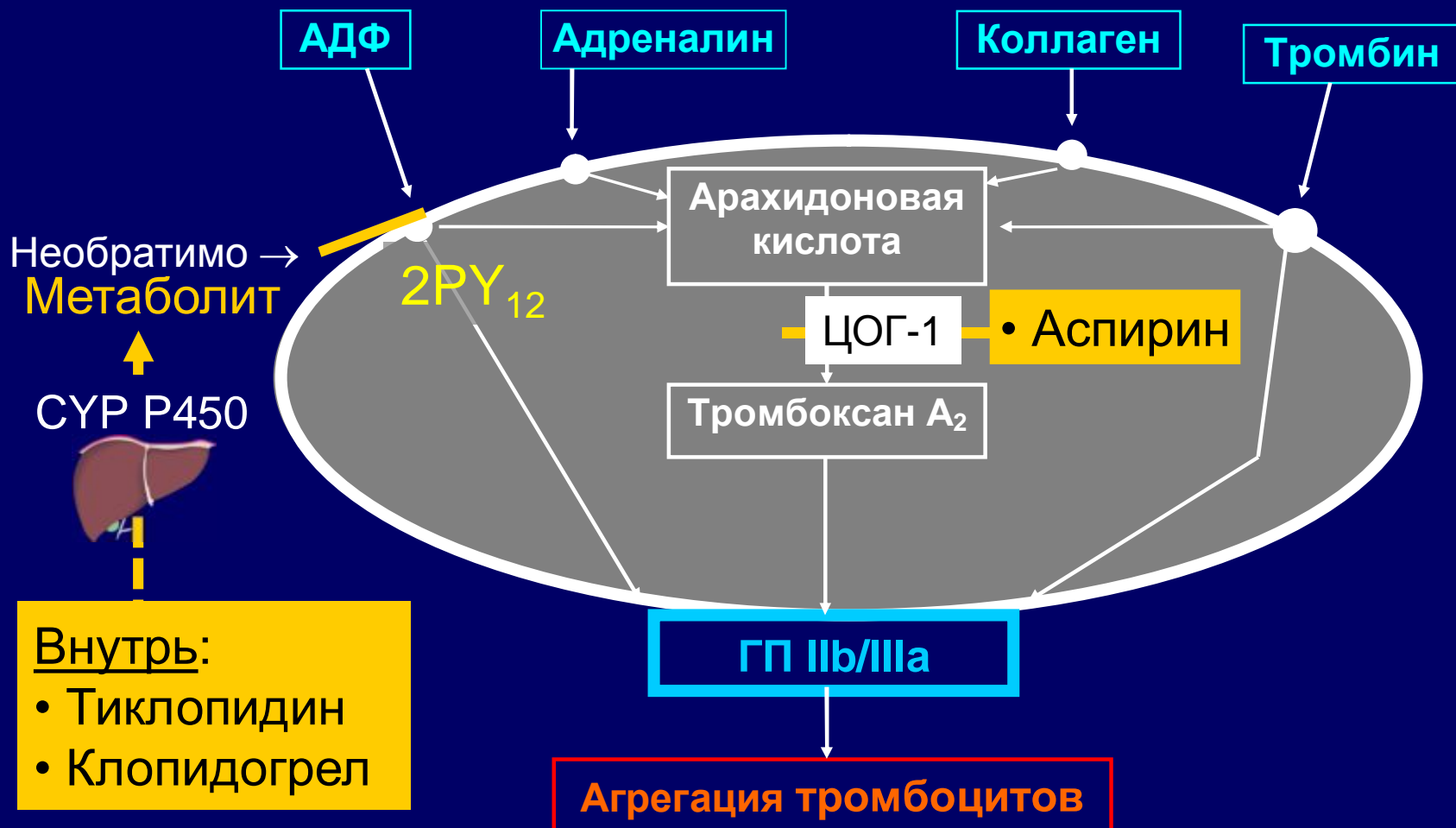
Наблюдение 30 суток	Аспирин ≥300 мг → 75-100 мг/сут	Аспирин ≥300 мг → 300-325 мг/сут	р
<u>Сосудистая смерть, ИМ или инсульт</u>	4,2%	4,1%	нд
• сосудистая смерть	2,0%	1,8%	нд
• ИМ	2,4%	2,3%	нд
• инсульт	0,3%	0,4%	нд
Общая смертность	2,1%	1,9%	нд
Тромбоз стента	1,0%	0,9%	нд
Крупные кровотечения по CURRENT	1,3%	1,5%	нд
Крупные кровотечения по TIMI	0,7%	0,9%	нд

Оценка агрегации тромбоцитов ex vivo для выявления “резистентности” к аспирину

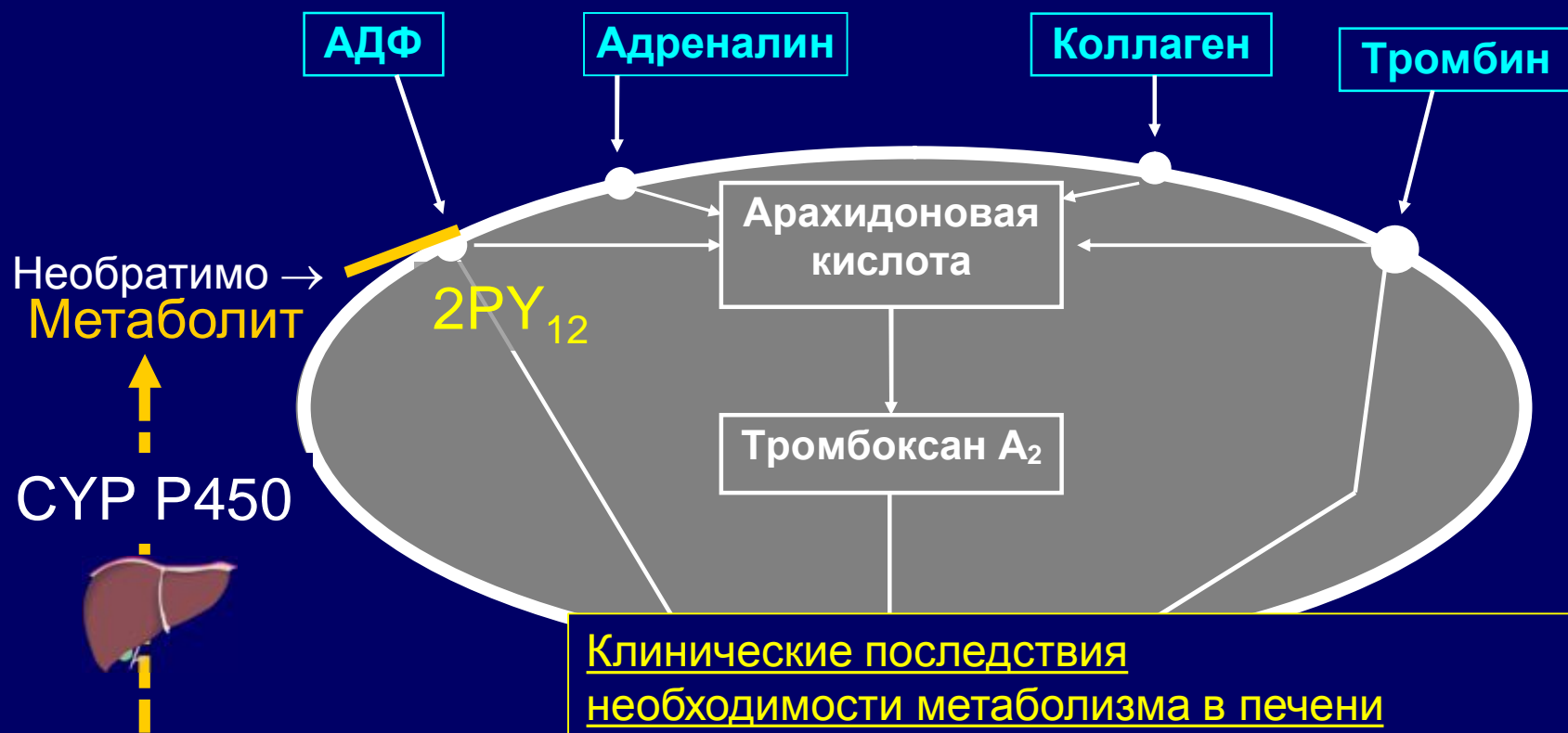
201 больной стабильной КБС
Аспирин ≥ 81 мг/сутки как минимум 1 месяц



Антитромботическое сопровождение ЧКВ: антиагреганты



Немедикаментозное лечение ОКС: антиагреганты



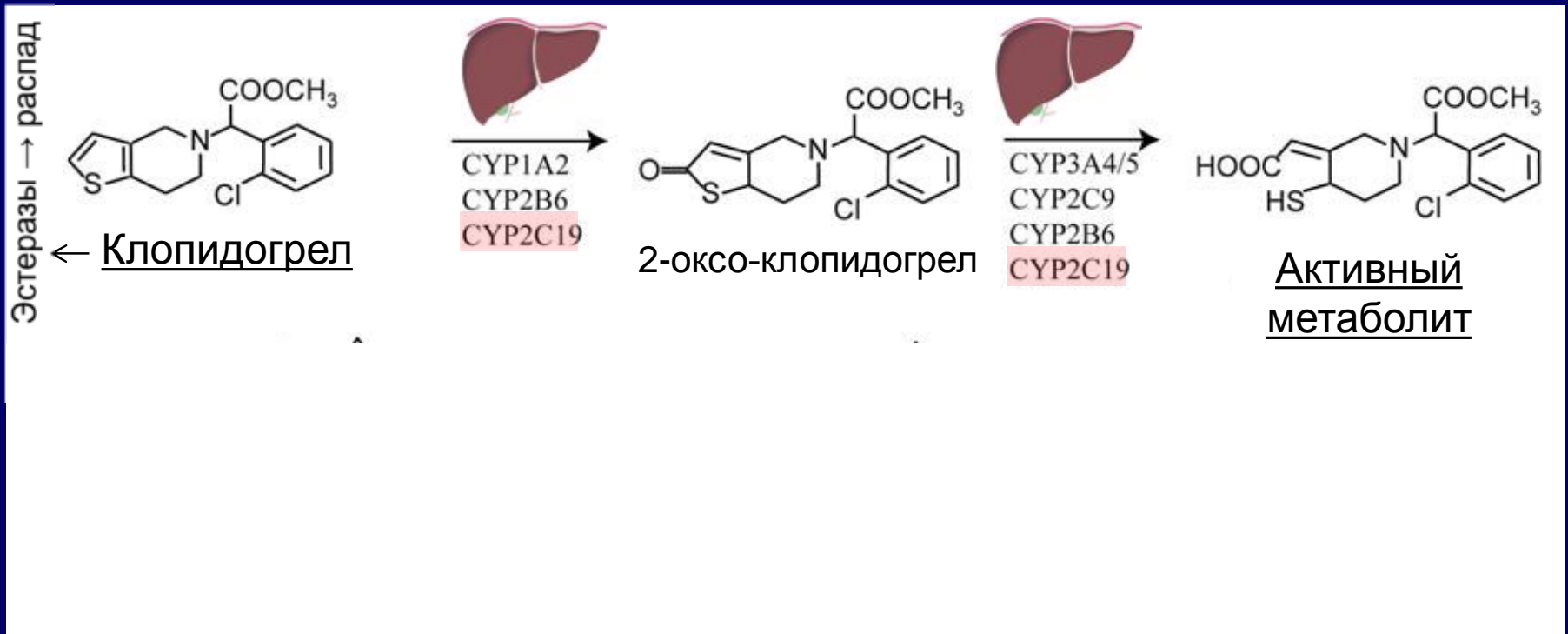
Внутри:

• Клопидогрел

Клинические последствия необходимости метаболизма в печени

- Медленное начало действия
- Различный уровень активного метаболита:
 - индивидуальные различия активности ферментов
 - возможность лекарственных взаимодействий

Клопидогрел : особенности метаболизма

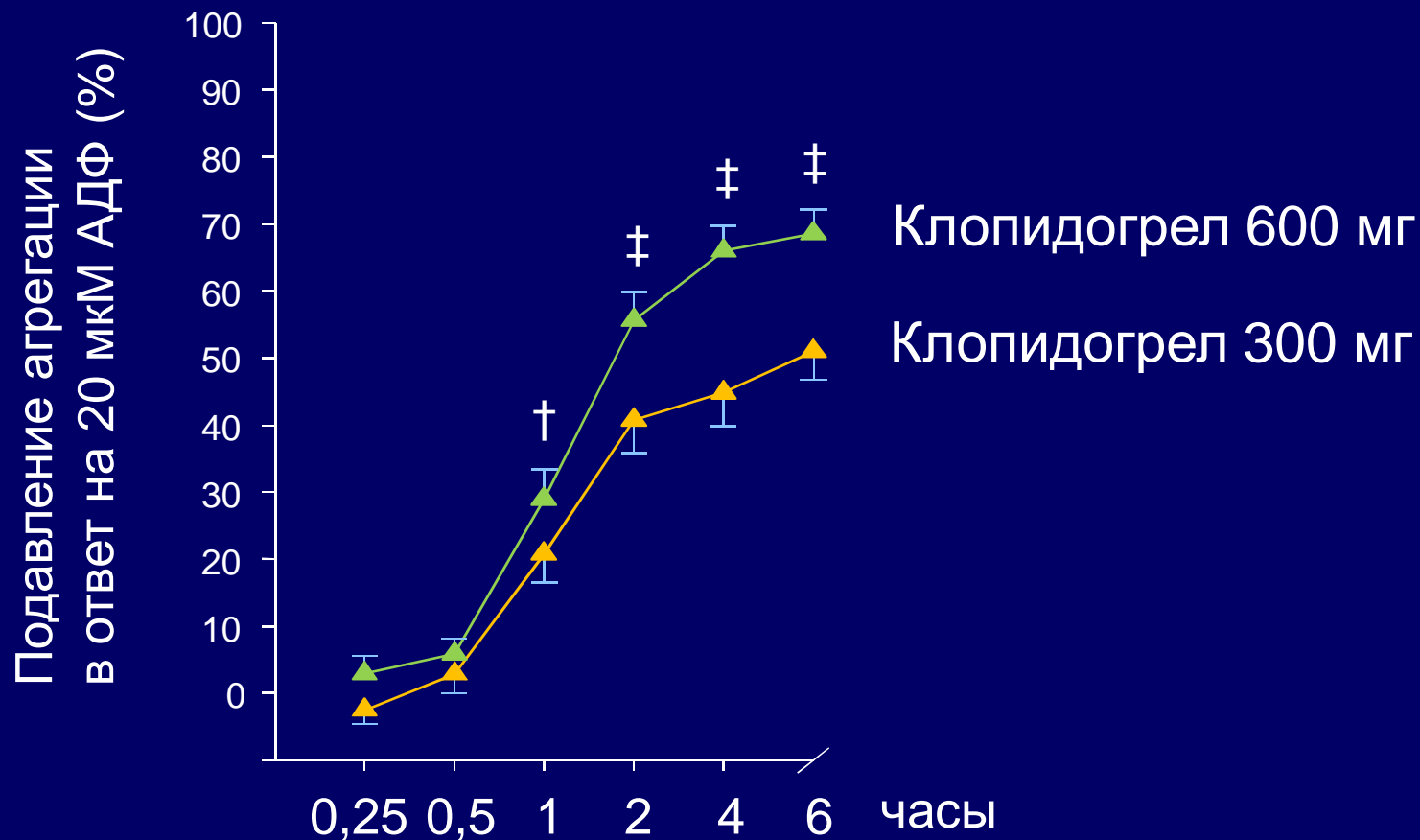


Современные пероральные ингибиторы $2P\Upsilon_{12}$ рецептора в добавление к аспирину при ОКС

	Клопидогрел
Происхождение	тиенопиридин
Необходимость метаболизма в печени	+
Действие на рецептор	необратимое
Время до пика действия	2-3 ч (600 мг) 4-5 ч (300 мг)
Угнетение агрегации [#] через 30 мин (в среднем)	5-9% (600 мг)
$T_{1/2}$	≈6 ч*
Длительность сохранения эффекта	5-8 суток

[#] АДФ, 20 мкмоль/л * для активного метаболита

Подавление агрегации тромбоцитов: нагрузочная доза клопидогрела (здоровые добровольцы)



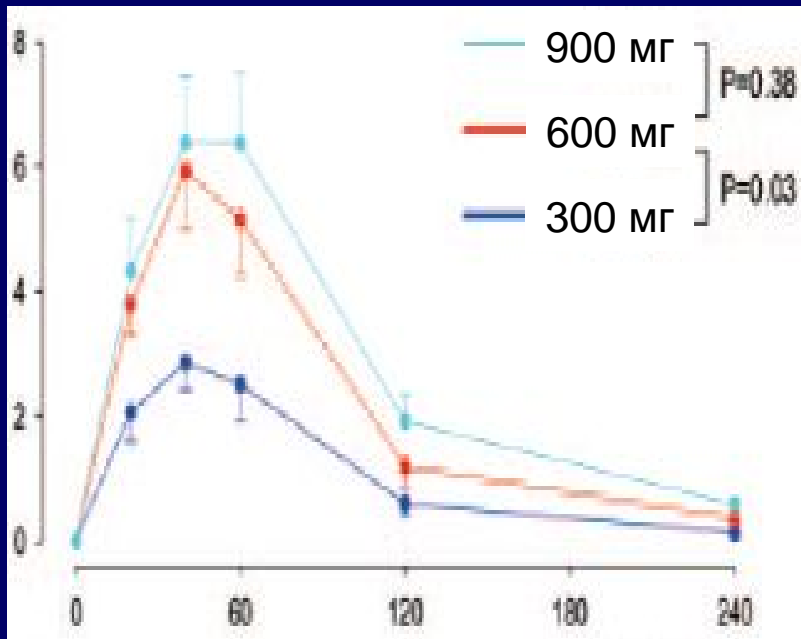
† p < 0,05

‡ p < 0,001

Антитромбоцитарное действие нагрузочных доз клопидогрела при КБС

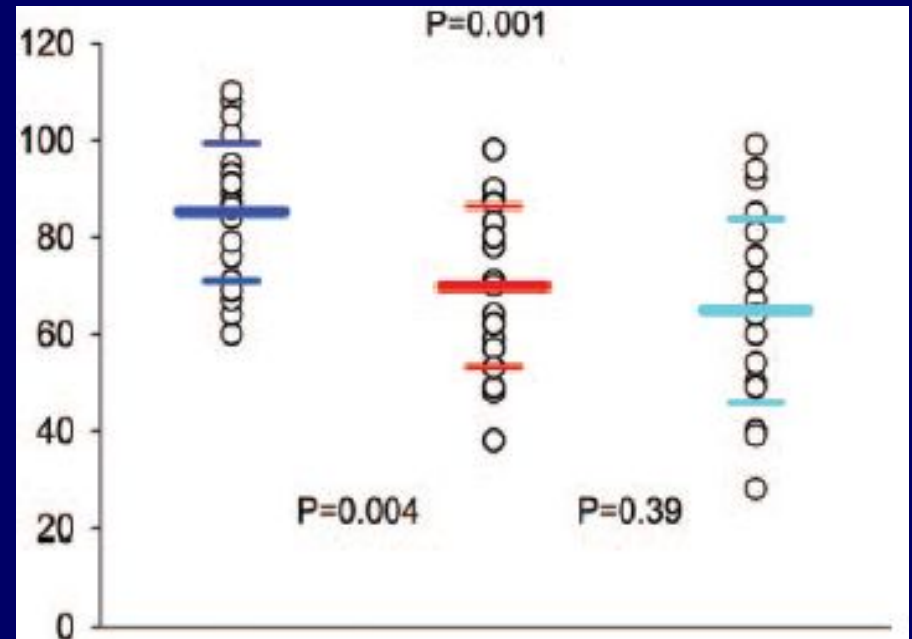
Результаты исследования ISAR-CHOICE

Содержание
активного метаболита
в крови (пг/мл)



МИНУТЫ

Агрегация тромбоцитов
в ответ на АДФ, 20 мкмоль/л (%),
через 4 часа от нагрузочной дозы



300 мг

600 мг

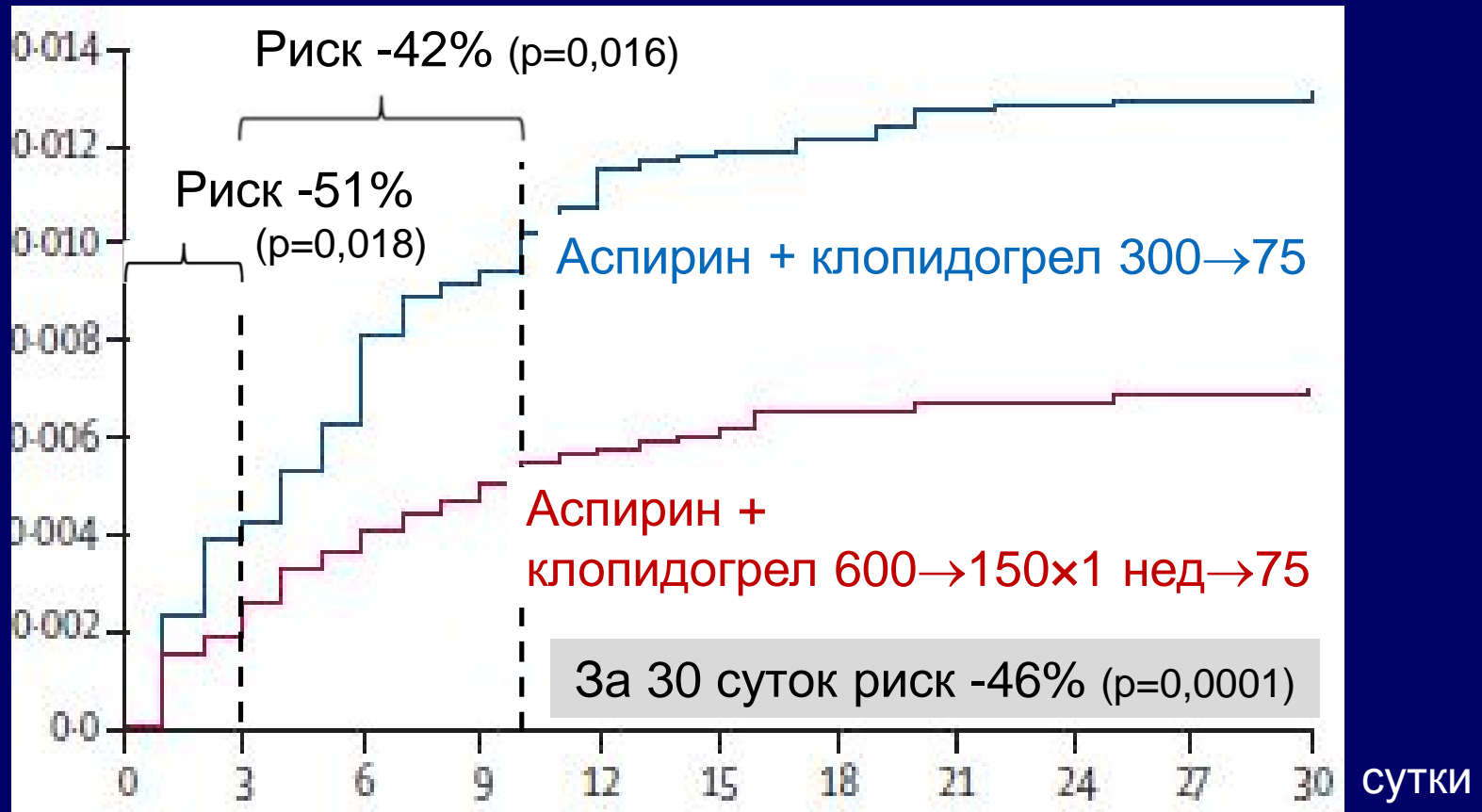
900 мг

Доза клопидогрела при стентировании у больных с ОКС Исследование CURRENT-OASIS 7 (n=17 263)

Наблюдение 30 суток	Клопидогрел 300 → 75	Клопидогрел 600 → <u>150 x</u> <u>1 неделю</u> → 75	Δ риска	р
<u>Сосудистая смерть, ИМ или инсульт</u>	4,5%	3,9%	- 14%	0,039
• сосудистая смерть	1,9%	1,9%		нд
• ИМ	2,6%	2,0%	- 21%	0,018
• инсульт	0,4%	0,4%		нд
Общая смертность	2,1%	1,9%		нд
Тромбоз стента	1,3%	0,7%	- 46%	0,001
Крупные кровотечения по CURRENT	1,1%	1,6%	+ 41%	0,009
Крупные кровотечения по TIMI	0,7%	1,0%		нд

Доза клопидогрела при стентировании у больных с ОКС Исследование CURRENT-OASIS 7 (n=17 263)

Частота определенного тромбоза стента (по критериям ARC)



Коронарное стентирование: клопидогрел

Рекомендации Американских Коллегии кардиологов, Ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества (2005-10)

До процедуры

У ранее не принимавших:

- внутрь 300 мг, если до процедуры >6 ч (идеально – за сутки)
- внутрь 600 мг, если до процедуры >2 ч

У ранее получивших 300 мг:

- возможно (**обязательно ?**) внутрь еще 300 мг

После процедуры

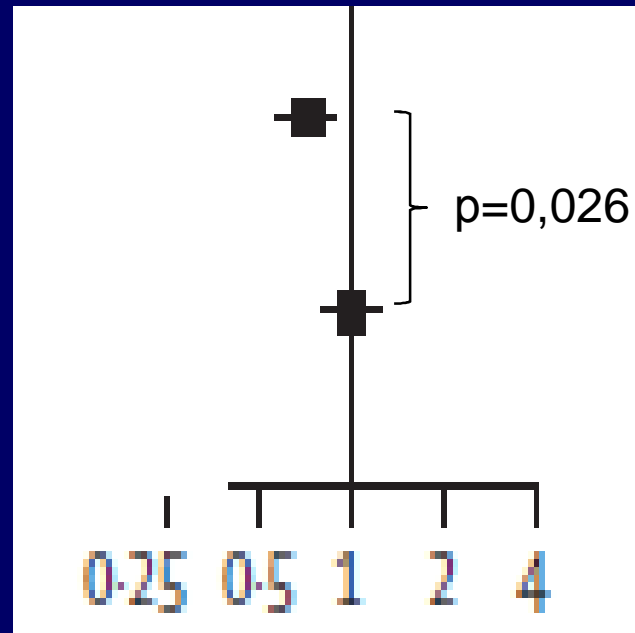
- стандартная доза 75 мг 1 раз/сут
- при ОКС в первые 1-2 недели возможно 150 мг 1 раз/сут
- при высоком тромботическом риске не исключено 150 мг 1 раз/сут

Доза клопидогрела при стентировании у больных с ОКС Исследование CURRENT-OASIS 7 (n=17 263)

Сердечнососудистая смерть, ИМ или инсульт за 30 суток

Аспирин 300-325 мг/сут

Аспирин 75-100 мг/сут



риск -28%

Аспирин +
клопидогрел
600→150×1 нед→75

Аспирин +
клопидогрел
300→75

Сочетание аспирина, клопидогрела и омепразола

Предварительные результаты исследования COGENT (n=3 761)
[преждевременно прекращено из-за банкротства спонсора]

Больные, получающие сочетание аспирина и клопидогрела
как минимум 1 год (ОКС, стент)

Желудочно-кишечные осложнения



Одновременное применение ингибиторов
протонного насоса (ИПН) и производных тиенопиридина
Согласительный документ Американских ассоциации сердца,
коллегий кардиологов и гастроэнтерологов (ноябрь 2010)

... исследования с использованием тромбоцитарных тестов в качестве суррогатной конечной точки, предполагают, что совместное использование клопидогрела и ИПН уменьшает антитромбоцитарный эффект клопидогрела. Наиболее сильные свидетельства взаимодействия между клопидогрелом и омепразолом.

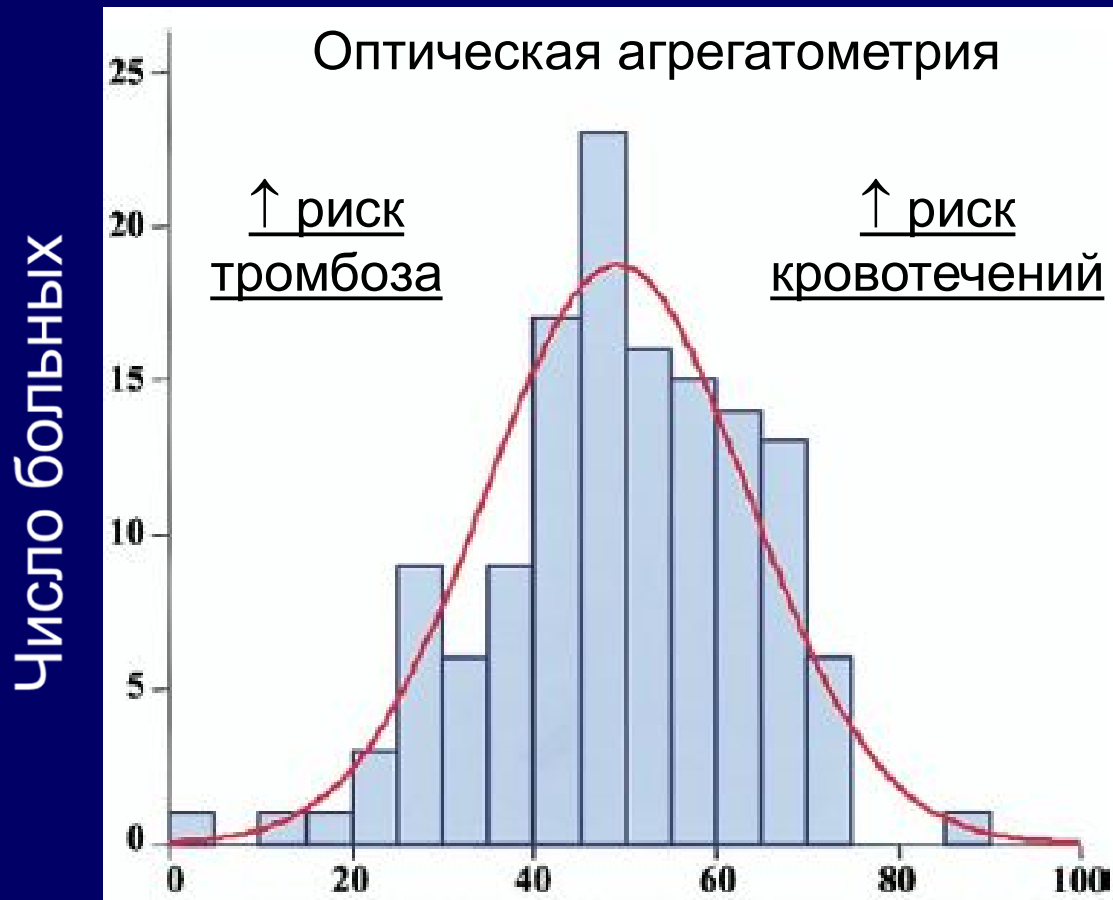
Не установлено, что изменения этих суррогатных конечных точек превращаются в клинически значимую разницу.

Нельзя исключить клинически значимое взаимодействие, особенно в особых подгруппах больных, таких как лица, плохо метаболизирующие клопидогрел.

Роль фармакогенетического тестирования или определения функциональной активности тромбоцитов при сочетании клопидогрела с ИПН пока не установлена.

Индивидуальная изменчивость агрегации тромбоцитов ex vivo

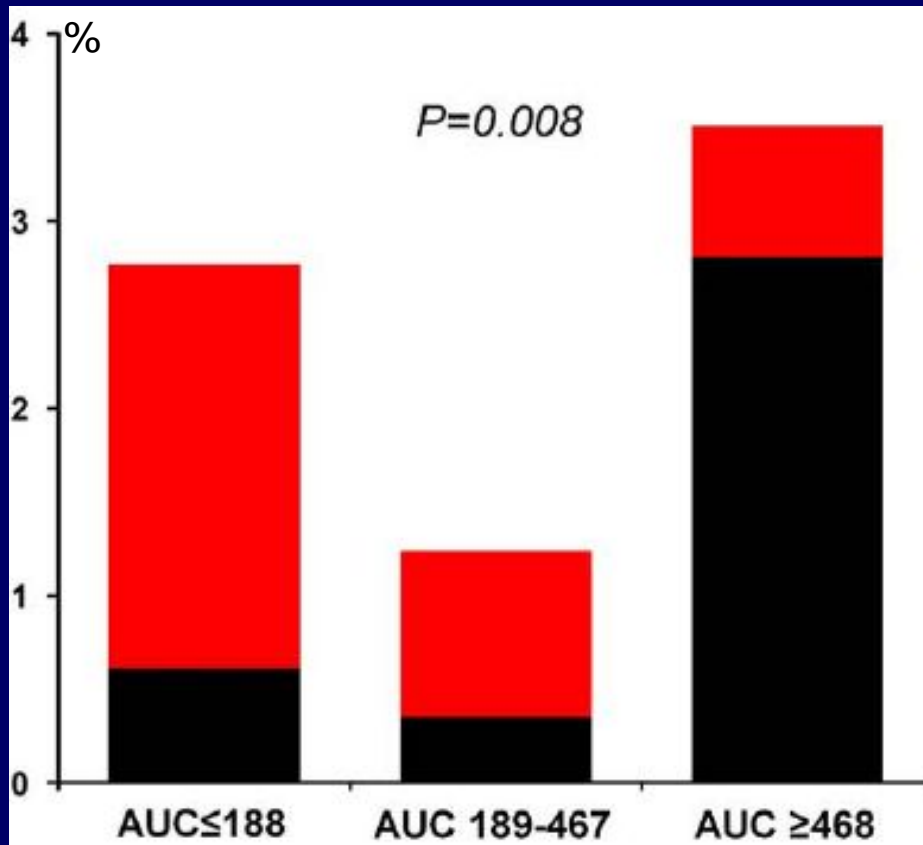
135 больных, принимающих >1 месяца аспирин 100 мг/сутки + клопидогрел 75 мг/сутки



Агрегация тромбоцитов в ответ на АДФ 20 мкмоль/л (%)

Клиническое значение выраженности угнетения агрегации тромбоцитов перед стентированием (n=2 533)

Агрегация тромбоцитов перед стентированием после 600 мг клопидогрела



■ тромбоз стента за 30 суток

■ крупное кровотечение в стационаре

Единицы агрегации (площадь под кривой) по Multiplate analyser

Некоторые генетические особенности, опосредующие ответ на клопидогрел

Полиморфизмы гена *CYP2C19* (участвует в образовании активного метаболита)

Нет аллелей *2, *3 или *17

“Хороший” метаболизм

Аллели *2 или *3

“Сниженный” метаболизм

Две аллели *2 или *3

“Плохой” метаболизм

Одна или две аллели *17

“Чрезмерный” метаболизм

Полиморфизмы гена *ABCB1* (кодирует гликопротеин P)

3435C→T, гомозиготы TT

Меньше активного метаболита

Полиморфизмы гена *PON1* (кодирует эстеразу, участвующую в образовании активного метаболита)

Гомозиготы QQ192

Меньше активного метаболита

Факторы, ассоциированные с тромбозом стента, выделяющего лекарства, в ближайшие 6 месяцев у больных на двойной антитромбоцитарной терапии

Анализ данных исследования RECLOSE (n=772)

	Относительный риск (и 95% ДИ)*	p
Аллель <i>CYP2C19</i> *2	3,43 (1,01-12,78)	0,047
Агрегация тромбоцитов через 12-18 часов после 600 мг клопидогрела $\geq 70\%$ в ответ на АДФ, 10 мкмоль/л (турбидиметрический метод)	3,08 (1,23-7,72)	0,016

* многофакторный анализ с учетом клинических и ангиографических факторов риска

Агрегация тромбоцитов и профилактика тромбоза стента Исследование GRAVITAS (n=2 214)

Установка стента, выделяющего лекарства

Аспирин + клопидогрел

Агрегация тромбоцитов через 12-24 часа Verify Now

Единицы реакции $P2Y_{12}$ (PRU) ≥ 230 (у 41% оцененных)

Агрегация тромбоцитов и профилактика тромбоза стента Исследование GRAVITAS (n=2 214)

Установка стента, выделяющего лекарства

Аспирин + клопидогрел

Агрегация тромбоцитов через 12-24 часа Verify Now

Единицы реакции P2Y₁₂ (PRU) ≥230 (у 41% оцененных)

рандомизация

Клопидогрел, высокая доза:
600 мг → 150 мг/сут × 6 месяцев

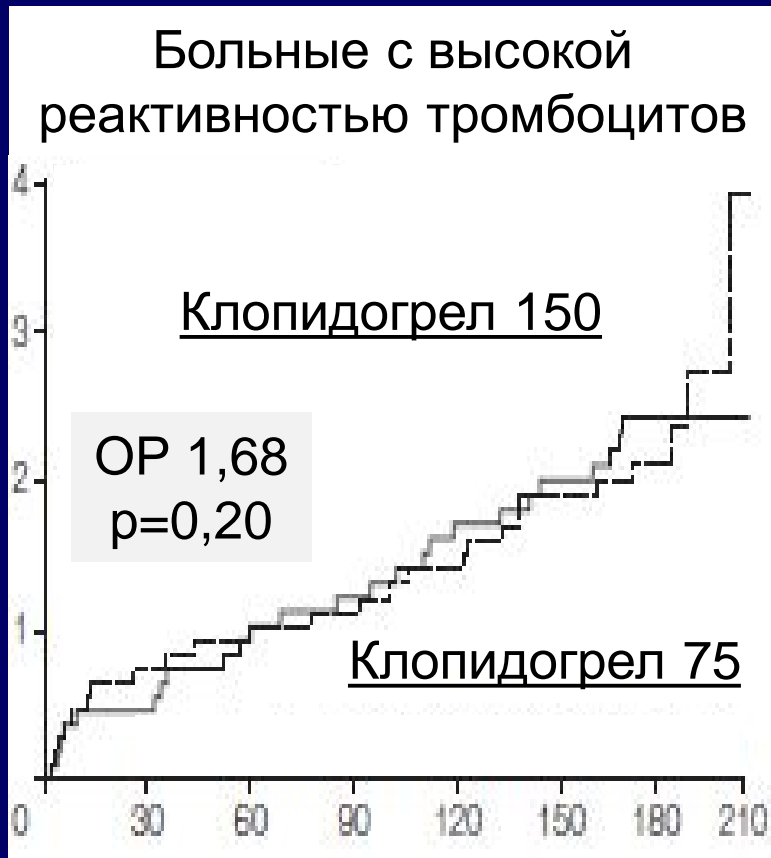
Клопидогрел, обычная доза:
75 мг/сут × 6 месяцев

Исходы за 6 месяцев

1-я конечная точка, эффективность: сердечнососудистая смерть,
не смертельный ИМ или тромбоз стента
1-я конечная точка, безопасность: умеренные/крупные кровотечения GUSTO

Исследование GRAVITAS (n=2 214)

Сердечнососудистая смерть, не смертельный ИМ или тромбоз стента



2,3%



p=0,1



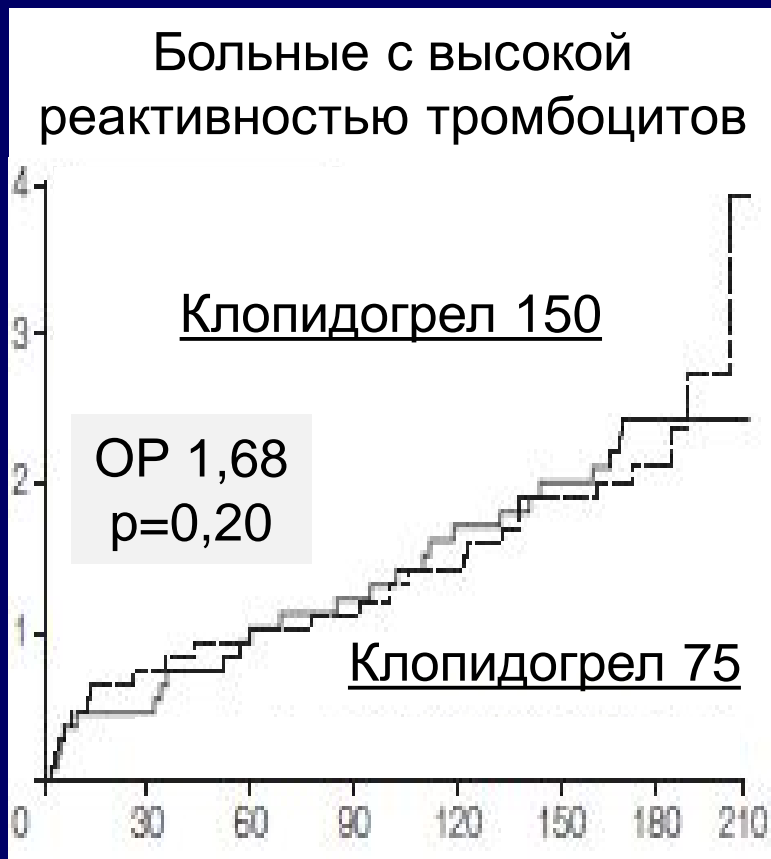
1,4%



Умеренные
и крупные
кровотечения
по GUSTO

Исследование GRAVITAS (n=2 214)

Сердечнососудистая смерть, не смертельный ИМ или тромбоз стента



2,3%



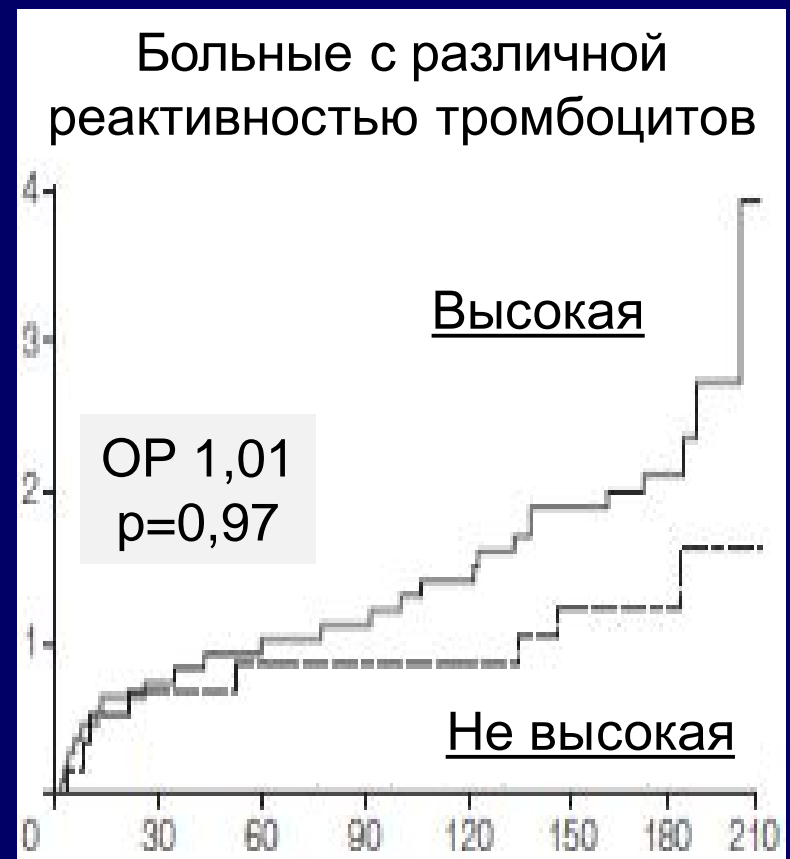
$p=0,1$



1,4%



Умеренные
и крупные
кровотечения
по GUSTO



сутки

Индивидуальный ответ на клопидогрел

Генетические факторы



Опосредующие факторы

- ожирение
- диабет
- курение
- ...



Функциональная активность тромбоцитов



Клинические последствия

Индивидуальный ответ на клопидогрел

Генетические факторы



Опосредующие факторы

- ожирение
- диабет
- курение
- ...

Функциональная активность тромбоцитов



Клинические последствия

Индивидуальная вариабельность ответа на антиагреганты

Точка зрения, одобренная рабочей группой по тромбозам Европейского кардиологического общества (2009)

(1) При существующем уровне знаний из-за отсутствия клинических данных, полученных в проспективных исследованиях на достаточно большом числе больных... любые рекомендации представляются преждевременными и фактически невозможными для применения на практике...

(2) При любом подозрении на “резистентность” по результатам лабораторных тестов, немедленным практическим следствием должна быть оценка приверженности к лечению.

(3) В академических центрах с опытом использования тестов реактивности тромбоцитов, в отдельных случаях... может практиковаться индивидуальное дозирование антиагрегантов... в рамках исследовательской активности, однако в настоящее время этот подход не опирается на доказательства эффективности.

Клопидогрел при ОКС без ↑ ST

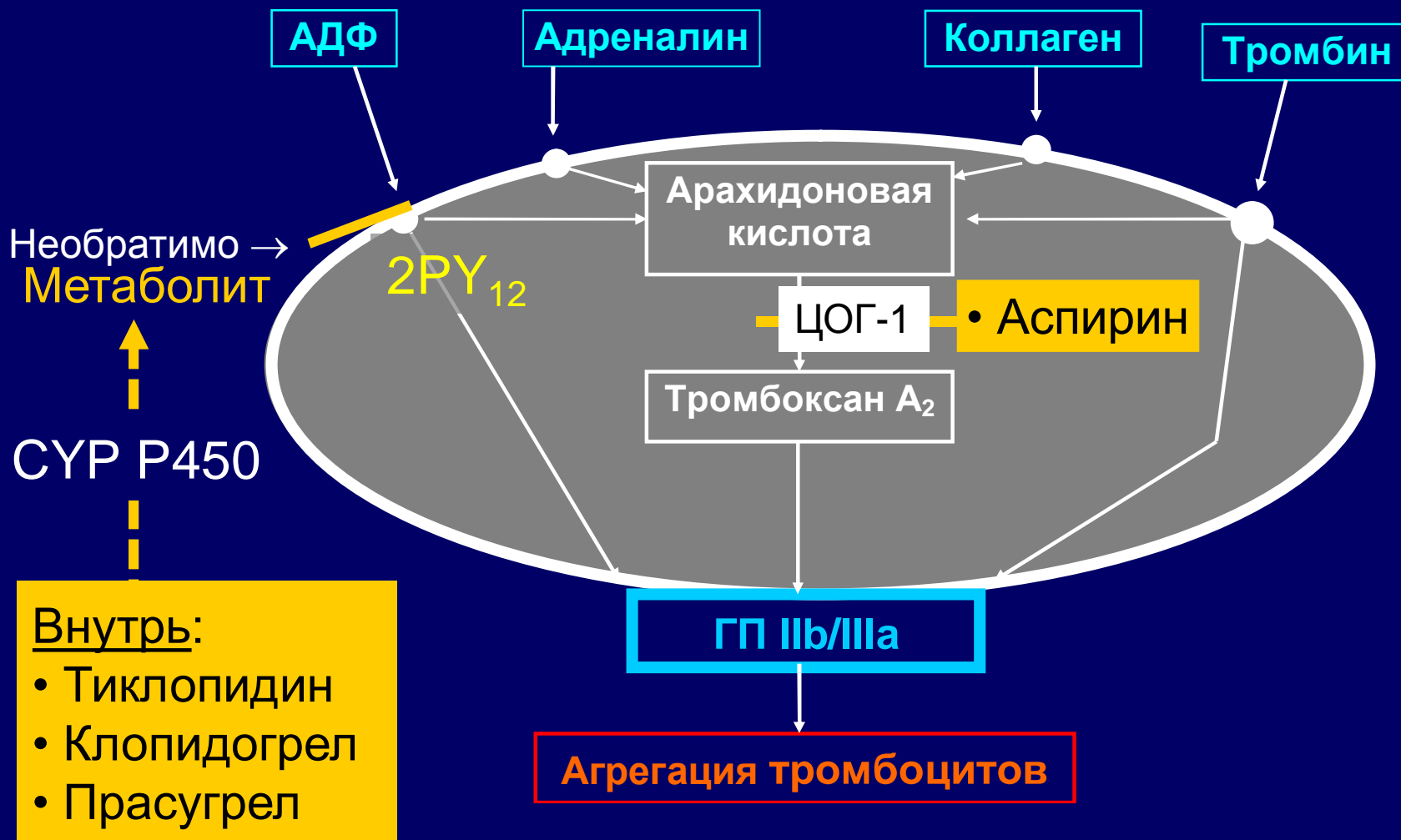
Рекомендации Европейского кардиологического общества (2011)

Рекомендация	Класс
Генотипирование и/или определение функции тромбоцитов может быть рассмотрено <u>в отдельных случаях</u> , когда используется клопидогрел	IIb B
Увеличение поддерживающей дозы клопидогрела на основе определения функции тромбоцитов не советуется как рутинное мероприятие, но может быть рассмотрено <u>в отдельных случаях</u>	IIb B

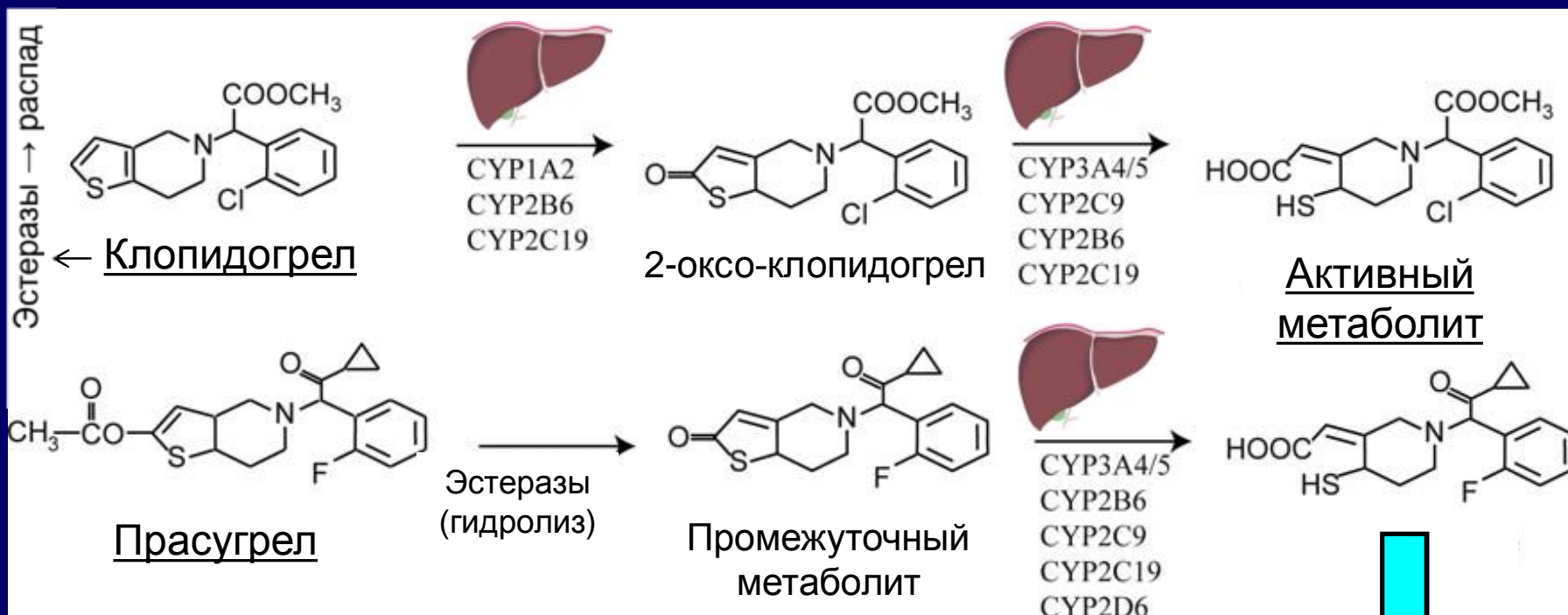
Попытки преодоления пониженной чувствительности к клопидогрелу

- Применение более высоких доз:
 - нагрузочная 600-900 мг
 - поддерживающая 150 мг/сут
- Применение других антиагрегантов с похожим механизмом действия:
 - прасугрел
 - тикагрелор
- Добавление антиагрегантов с другим механизмом действия:
 - блокаторы ГП IIb/IIIa тромбоцитов

Антитромботическое сопровождение ЧКВ: антиагреганты



Клопидогрел и прасугрел: особенности метаболизма



Влияние активных метаболитов клопидогрела и прасугрела на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ в концентрации 10 мкмоль/л →



Современные пероральные ингибиторы $2P\Upsilon_{12}$ рецептора в добавление к аспирину при ОКС

	Клопидогрел	Прасугрел
Происхождение	тиенопиридин	тиенопиридин
Необходимость метаболизма в печени	+	+
Действие на рецептор	необратимое	необратимое
Время до пика действия	2-3 ч (600 мг) 4-5 ч (300 мг)	2-4 ч (60 мг)
Угнетение агрегации [#] через 30 мин (в среднем)	5-9% (600 мг)	31%
$T_{1/2}$	≈6 ч*	≈7 (2-15) ч*
Длительность сохранения эффекта	5-8 суток	5-10 суток

[#] АДФ, 20 мкмоль/л ^{*} для активного метаболита

Сопоставление клопидогрела с прасугрелом

Прасугрел

- более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозами 300/75 и 600/150
- более быстрое наступление эффекта
- меньше различия индивидуального лабораторного ответа (мало “не отвечающих”)
- более простой (одноступенчатый) метаболизм в печени:
 - меньше вероятность зависимости эффекта от полиморфизма CYP 2C19
 - меньше вероятность взаимодействия с ингибиторами протонного насоса

Антитромботическое сопровождение ЧКВ: антиагреганты



Современные пероральные ингибиторы $2P\Upsilon_{12}$ рецептора в добавление к аспирину при ОКС

	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор
Происхождение	тиенопиридин	тиенопиридин	производное пириимидина
Необходимость метаболизма в печени	+	+	-
Действие на рецептор	необратимое	необратимое	обратимое
Время до пика действия	2-3 ч (600 мг) 4-5 ч (300 мг)	2-4 ч (60 мг)	2-4 ч (180 мг)
Угнетение агрегации [#] через 30 мин (в среднем)	5-9% (600 мг)	31%	41%
$T_{1/2}$	≈6 ч*	≈7 (2-15) ч*	7-12 ч
Длительность сохранения эффекта	5-8 суток	5-10 суток	4-5 суток**

АДФ, 20 мкмоль/л

* для активного метаболита

** Circulation 2009; 120: 2577-85

Сопоставление клопидогрела с прасугрелом и тикагрелором

Прасугрел

- более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозами 300/75 и 600/150
- более быстрое наступление эффекта
- меньше различия индивидуального лабораторного ответа (мало “не отвечающих”)
- более простой (одноступенчатый) метаболизм в печени:
 - меньше вероятность зависимости эффекта от полиморфизма CYP 2C19
 - меньше вероятность взаимодействия с ингибиторами протонного насоса

Тикагрелор

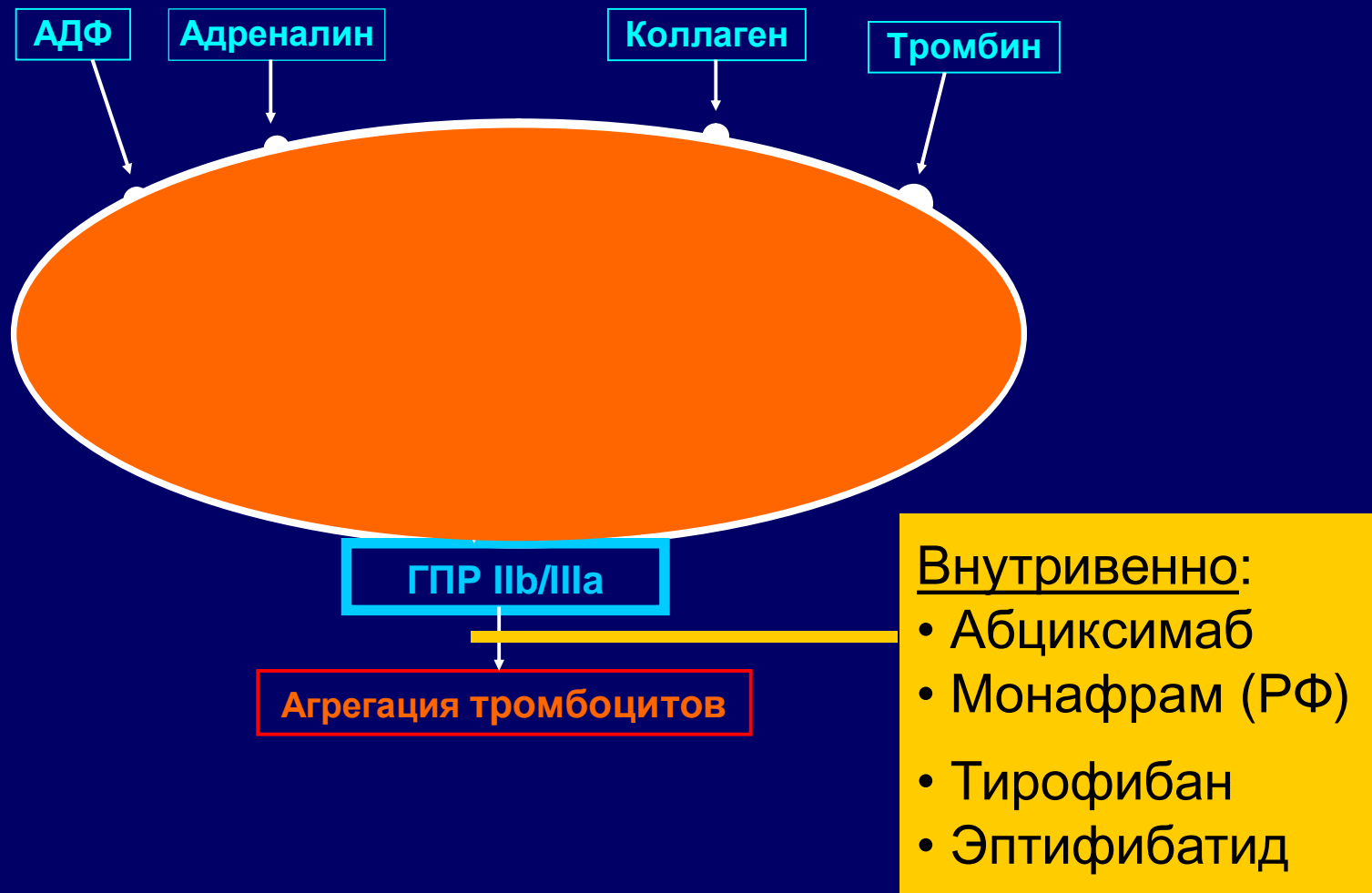
- более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозами 300/75 и 600/75 (в т.ч. при сниженном ответе на клопидогрел)
- более быстрое наступление эффекта
- меньше различия индивидуального лабораторного ответа (мало “не отвечающих”)
- более быстрое прекращение эффекта после отмены

Прасугрел/тикагрелор и клопидогрел при ОКС

Непрямое сопоставление (adjusted)

	Δ риска против клопидогрела	p
<u>Смерть, ИМ или инсульт</u>	- 17%	<0,001
• смерть	- 17% (за счет тикагрелора)	0,001
• не смертельный ИМ	- 21%	<0,001
• не смертельный инсульт		0,28
Определенный или возможный тромбоз стента	- 39%	<0,001
<u>Крупные кровотечения</u>		
• в связи с операцией КШ	<ul style="list-style-type: none"> • больше на прасугреле • столько же на тикагрелоре 	
• вне связи с операцией КШ	+ 27%	0,002
Преждевременная отмена	+ 12%	<0,001

Антиагреганты



Свойства блокаторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов

	Абциксимаб (РеоПро)	Монафрам	Эптифибатид (Интегрилин)
Тип	Антитело (гибрид мыши и человека)	Антитело (фрагмент антитела мыши)	Циклический гептапептид
Молекулярный вес	≈45000 Да	?	800 Да
T _{1/2} в плазме крови	≈30 мин	≈4 ч	2,5 ч
T _{1/2} связи с тромбоцитами	часы	малообратимо	секунды
Обратимость действия	48 ч	≈6 суток	4-8 ч
Сродство к другим интегринам	витронектин, Mac-1*	?	нет

* подавление активации нейтрофилов, связывания тромбоцитов и лейкоцитов, блокирование апоптоза гладкомышечных клеток, вызванного моноцитами

Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов и ЧКВ при современном лечении ОКС: показания

Начало до ЧКВ

- Недостаточный эффект клопидогрела:
 - ЧКВ в первые часы после нагрузочной дозы
 - пониженная генетическая чувствительность (?)
- высокая вероятность внутрикоронарного тромбоза:
 - высокий тропонин при ОКС при ОКС без \uparrow ST
 - большой видимый тромб
 - коронарная анатомия высокого риска

Незапланированное начало в ходе ЧКВ (bail-out)

- Тромботические осложнения во время процедуры

Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов и ЧКВ при современном лечении ОКС: длительность введения после процедуры

Во время и после ЧКВ
(срок зависит от препарата):

- абциксимаб 12 часов
- эптифибатид 12-18 часов
- монафрам дополнительно не вводится

Современные антиагреганты

- Внутри: тикагрелор
- Внутривенно: кангрелор
- Внутривенно и внутри: элиногрел

- Внутри:
- Ворапаксар (SCH 530348)
- Атопаксар (E 5555)

