The background of the slide is a microscopic image of a blood vessel. It shows a dense cluster of red blood cells in the center, with more cells scattered throughout the vessel. The vessel walls are visible as thin, curved lines. The overall color is a deep red, with some darker areas where the cells are more concentrated.

Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза

к.м.н. А.Л. Комаров

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова

Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Москва

• В основе любых проявлений атеротромбоза лежит общий морфологический субстрат в виде **разрывов / эрозий поверхности атеросклеротической бляшки**, которые **покрыты тромбом** различных размеров.

Цереброваскулярная болезнь:

- ишемический инсульт
- ТИА

Коронарная болезнь:

- ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST)
- стабильная стенокардия

Периферический атеросклероз:

- ↓ лодыжечно-плечевого индекса
- перемежающаяся хромота
- гангрена / ампутация



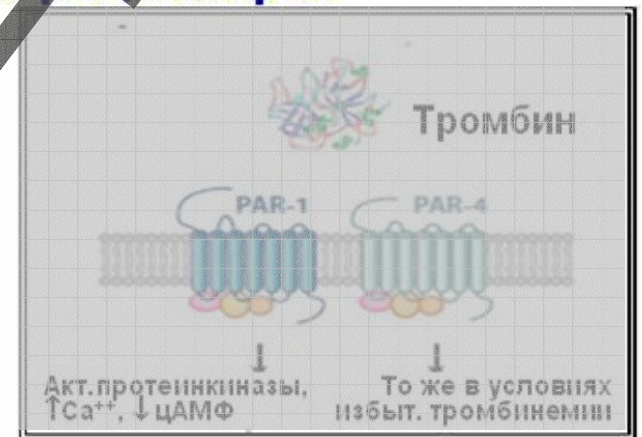
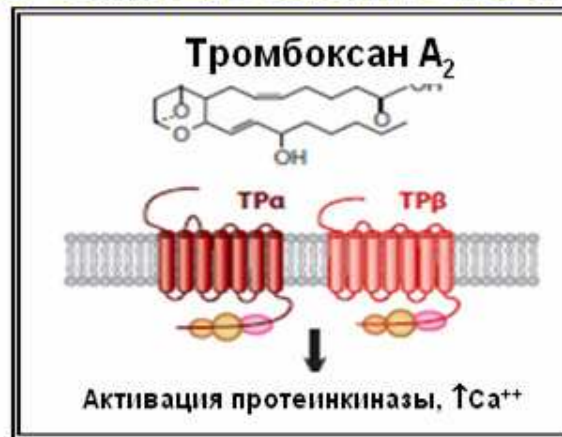
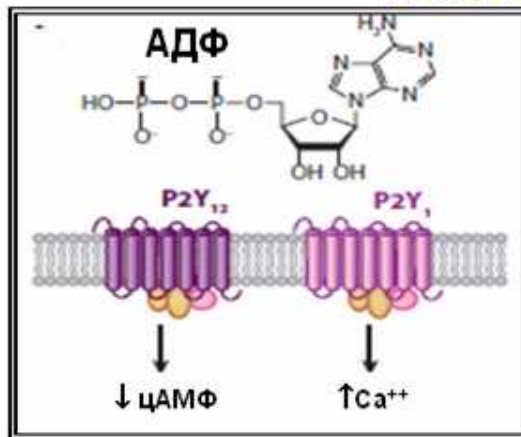
Заболевания аорты:

- аневризма
- окклюзия ветвей

Препараты, подавляющие функцию тромбоцитов



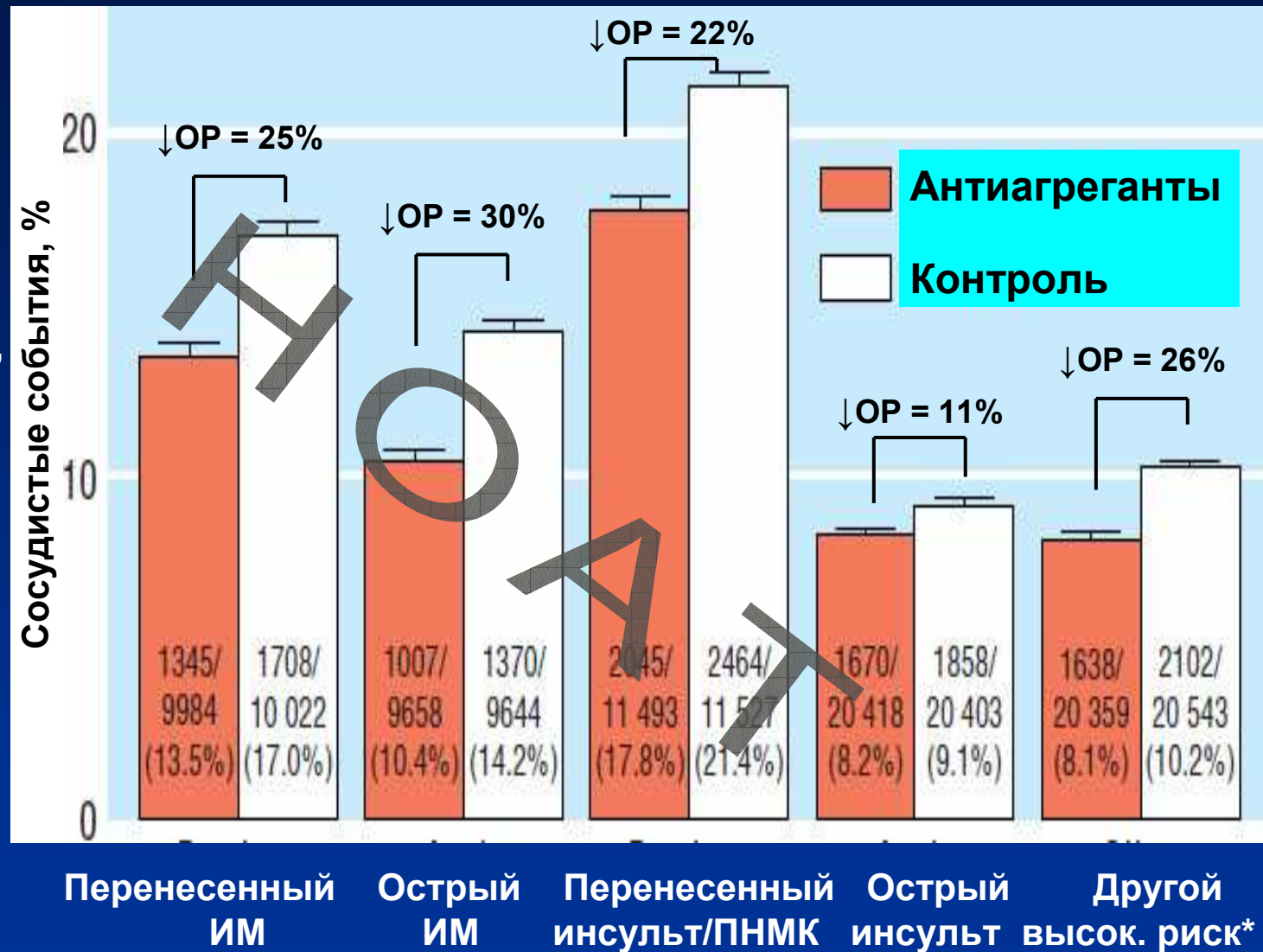
Наиболее важные агонисты и их рецепторы



Эффективность антиагрегантов в предотвращении сосудистых событий (ИМ, инсульт, сосудистая смерть)

287 исследований,
212000 больных
с различной
патологией

$\Sigma \downarrow \text{OP} = 22\%$



Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002

* Стабильная/нестабильная стенокардия, перенесенное АКШ, периферический атеросклероз, сахарный диабет.

Клинические проявления атеротромбоза

Коронарная болезнь:

- ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST)
- стабильная стенокардия



Применение АСК у больных с различными формами ИБС (рекомендации ВНОК и НОАТ, 2009 г)

- Всем больным со **стабильными проявлениями ИБС** при отсутствии абсолютных противопоказаний (аллергия, ЖКТ кровотечение и др.) рекомендован неограниченно долгий (пожизненный) прием АСК в **суточной дозе 75 – 100 мг.**
- Всем больным, перенесшим **острые коронарные синдромы** с подъемом и без подъема сегмента ST, рекомендован неограниченно долгий (пожизненный) прием АСК в **суточной дозе 75 – 100 мг.**
- Всем больным, перенесшим **чрескожное коронарное вмешательство** (баллонная ангиопластика или стентирование) рекомендован неограниченно долгий (пожизненный) прием АСК в **суточной дозе 75 – 100 мг.**
- Всем больным, перенесшим **коронарное шунтирование** рекомендован неограниченно долгий (пожизненный) прием АСК в **суточной дозе 75 – 100 мг.**

Применение клопидогрела у больных с различными формами ИБС

- **В качестве альтернативы АСК** при ее непереносимости (**CAPRIE**).

Клопидогрел используется неопределенно долго в суточной дозе 75 мг.

- **В дополнение к АСК:**

- у больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST (**CURE**).

Клопидогрел применяется в суточной дозе 75 мг на протяжении 12 месяцев.

- у больных, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST (**CLARITY-TIMI 28, COMMIT**).

Клопидогрел применяется в суточной дозе 75 мг на протяжении по крайней мере четырех недель (если не проводилось ЧКВ).

- у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (**CLASSICS, CURE-PCI, CREDO**).

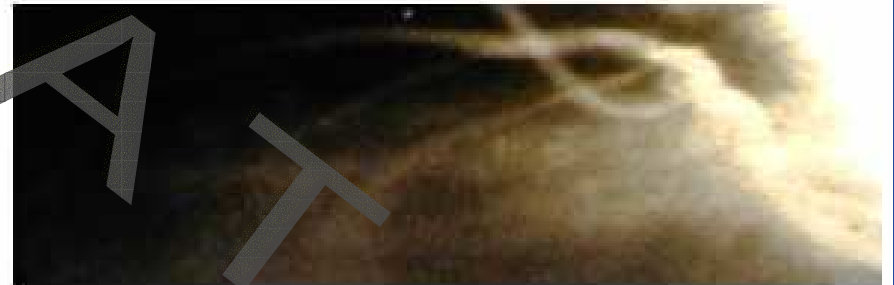
Клопидогрел применяется в суточной дозе 75 мг на протяжении от 2-4 недель до ≥ 12 месяцев (в зависимости от типа имплантированного стента и риска развития кровотечений).

**Антитромботическая терапия у
больных, перенесших чрескожное
коронарное вмешательство**

**Первый стент,
имплантированный у
человека в коронарную
артерию**

28.03.1986

J. Puel
Toulouse



Первая статья с описанием тромбоза стента после ЧКВ

Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent
Serruys et al, NEJM 1991

BACKGROUND. The placement of stents in coronary arteries after coronary angioplasty has been investigated as a way of treating abrupt coronary-artery occlusion related to the angioplasty and of reducing the late intimal hyperplasia responsible for gradual restenosis of the dilated lesion.

METHODS. From March 1986 to January 1988, we implanted 117 self-expanding, stainless-steel endovascular stents (Wallstent) in the native coronary arteries (94 stents) or saphenous-vein bypass grafts (23 stents) of 105 patients. Angiograms were obtained immediately before and after placement of the stent and at follow-up at least one month later (unless symptoms required angiography sooner). The mortality after one year was 7.6 percent (8 patients). Follow-up angiograms (after a mean \pm SD of 5.7 ± 4.4 months) were obtained in 95 patients with 105 stents and were analyzed quantitatively by a computer-assisted system of cardiovascular angiographic analysis. The 10 patients without follow-up angiograms included 4 who died.

RESULTS. Complete occlusion occurred in 27 stents in 25 patients (24 percent). 21 occlusions were documented within the first 14 days after implantation. Overall, immediately after placement of the stent there was a significant increase in the minimal luminal diameter and a significant decrease in the percentage of the diameter with stenosis (changing from a mean \pm SD of 1.88 ± 0.43 to 2.48 ± 0.51 mm and from 37 ± 12 to 21 ± 10 percent, respectively; P less than 0.0001). Later, however, there was a significant decrease in the minimal luminal diameter and a significant increase in the stenosis of the segment with the stent (1.68 ± 1.78 mm and 48 ± 34 percent at follow-up). Significant restenosis, as indicated by a reduction of 0.72 mm in the minimal luminal diameter or by an increase in the percentage of stenosis to greater than or equal to 50 percent, occurred in 32 percent and 14 percent of patent stents, respectively.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Развитие ранней окклюзии (тромботической) является существенным фактором, ограничивающим применение коронарных стентов ...

Первое использование тиенопиридинов при ЧКВ

- P. Barragan et al.
Cathet Cardiovasc Diagn 1994
- **Тиклопидин, аспирин** & п/к гепарин
– препараты выбора после
коронарного стентирования

Эволюция подходов к антитромботической поддержке ЧКВ

Тромбоз стента (%)



Рекомендации по применению АСК у больных, подвергаемых ЧКВ

	ЕКО ¹ ,	АСС/АНА ²	АССР ³
Нагрузочная доза	150 – 300 мг	300 – 325 мг Дополнительно 75-325 мг при хроническом приеме АСК	160 – 325 мг
Длительное лечение	75 – 100 мг	162 - 325 мг* в первые 1-6 месяцев (в зависимости от типа стента), затем 75 – 162 мг	75 – 100 мг

* при отсутствии аллергии и низком риске кровотечений

1. Рекомендации Европейского кардиологического общества по реваскуляризации миокарда, 2010г.
2. Рекомендации Американской коллегии кардиологов (АСС) и Американской Ассоциации сердца (АНА), 2007 г.
3. Рекомендации Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки (АССР), 2008 г.

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

Плановое ЧКВ		Доказательство: Класс / Уровень	
	ASA	I	B
	Clopidogrel	I	A
	Clopidogrel pretreatment with 300 mg loading dose >6 h before PCI	I	C
		IIa	C
		Доказательство: Класс / Уровень	
		I	C
	(as possible)	I	C
	Clopidogrel (for 9–12 months after PCI)	I	B
	Prasugrel ^d	IIa	B
	Ticagrelor ^d	I	B
	+ GPIIb/IIIa antagonists (in patients with evidence of high intracoronary thrombus burden)		
ОКС с ↑ ST		Доказательство: Класс / Уровень	
	ASA	I	B
	Clopidogrel ^d (with 600 mg loading dose as soon as possible)	I	C
		I	B
		I	B

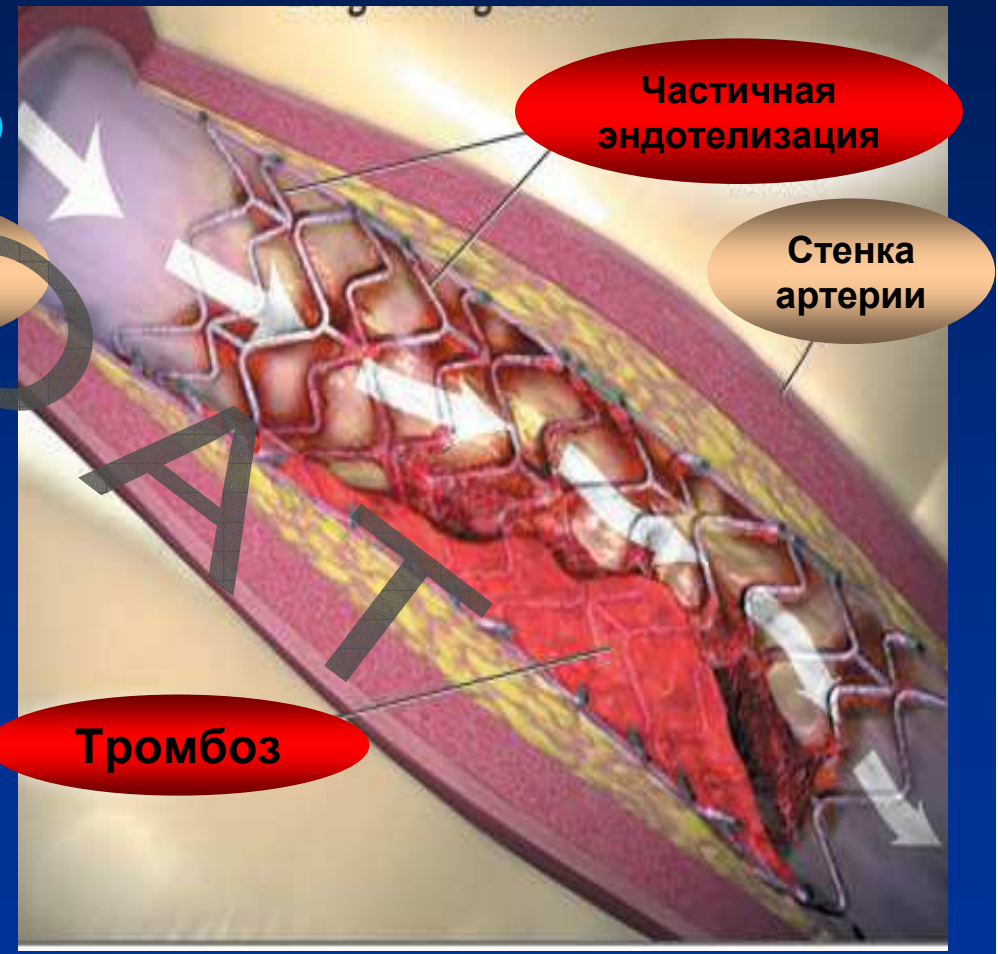
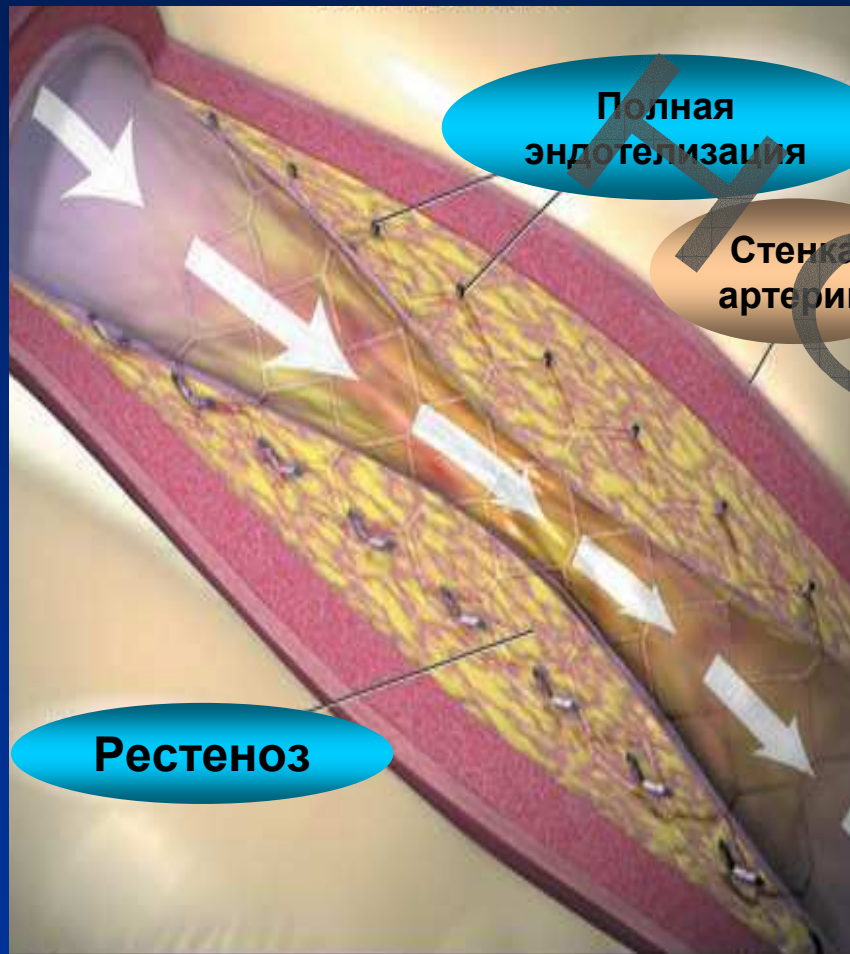
Насыщающая доза:

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

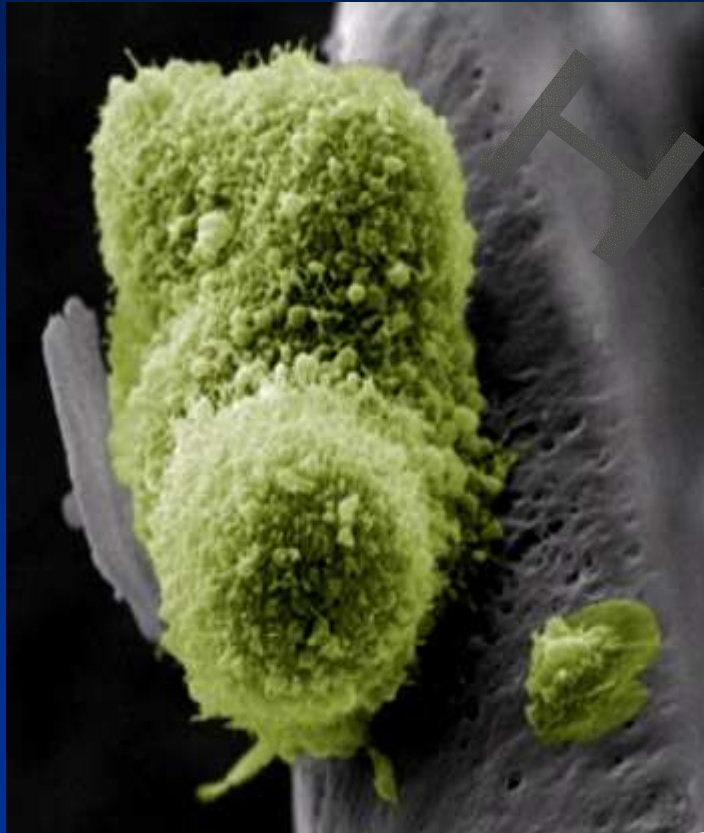
Продолжительность приема 75 мг/сут:

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

Основные проблемы, связанные с различными типами стентов



Тромбоз после коронарного стентирования



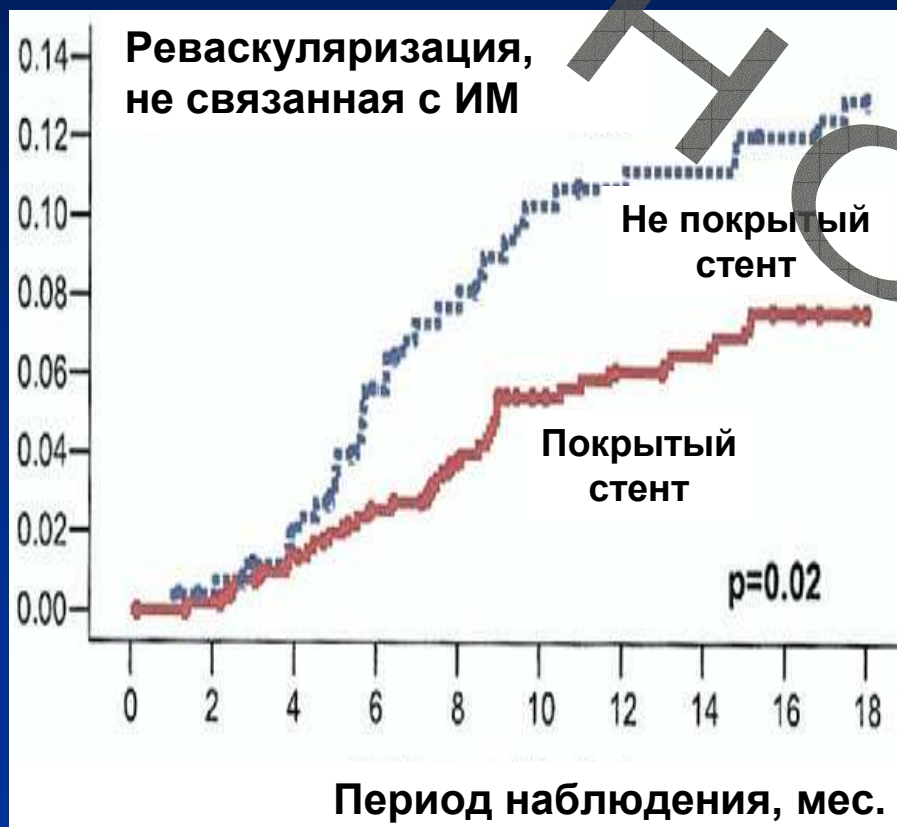
Тромбоцитарные агрегаты



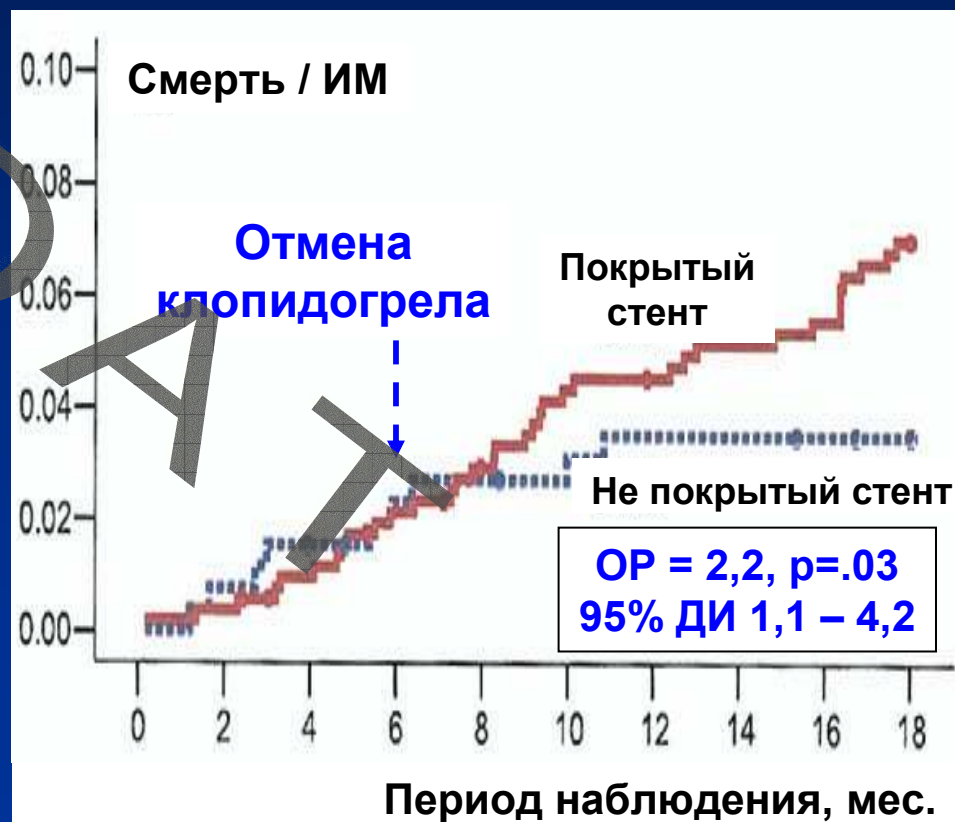
Неэндотелизированная
поверхность стента

Тромботические осложнения после отмены клопидогрела у больных, подвергнутых ЧКВ

BASKET LATE: 746 больных, без серьезных коронарных осложнений в течение 6 месяцев после ЧКВ, наблюдение продолжено до 18 месяцев



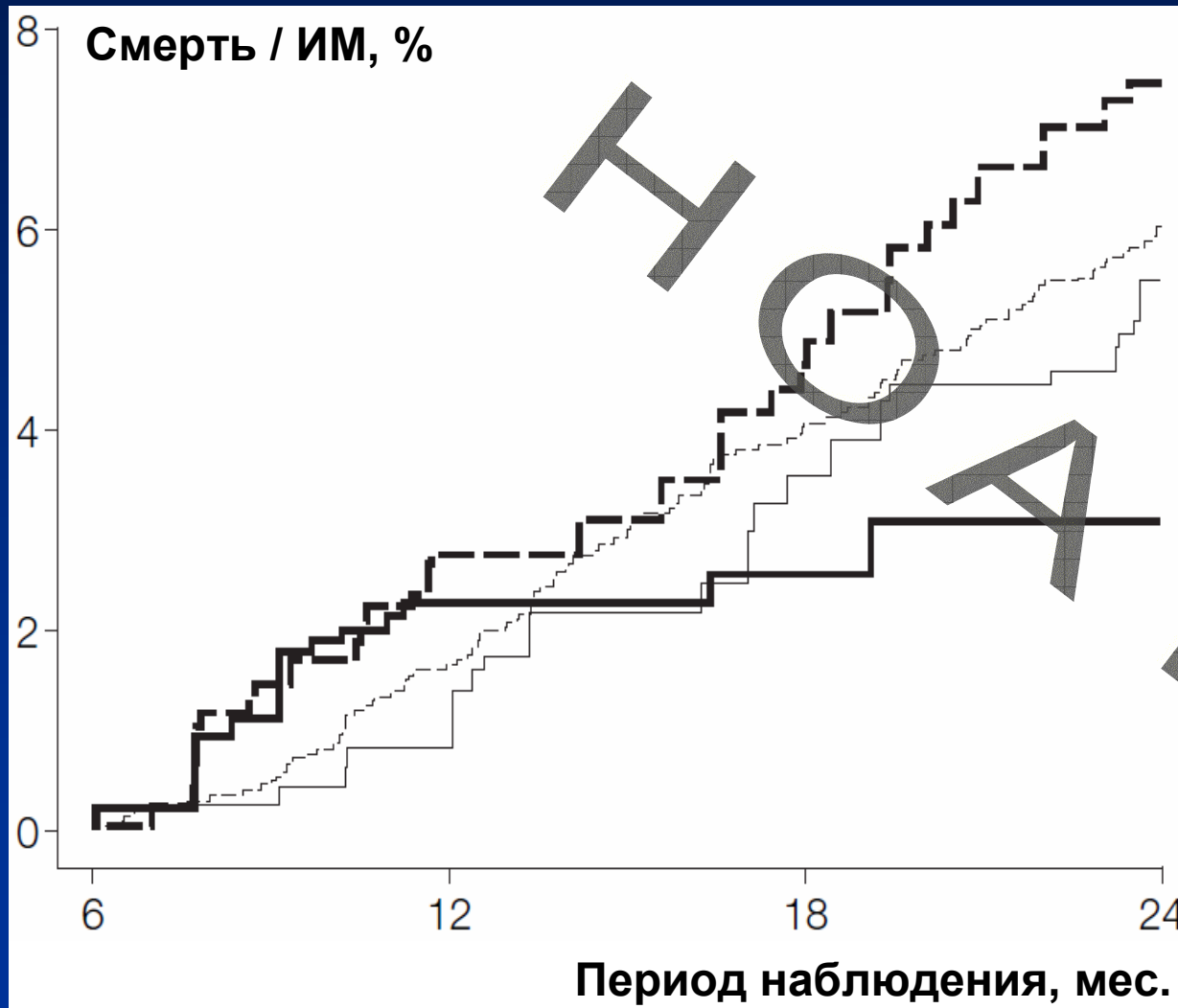
Предотвращено 5 случаев повторного вмешательства



Ценой 3,3 поздних смертей или ИМ на 100 больных, подвергнутых ЧКВ

Продление терапии клопидогрелем после ЧКВ свыше официально установленного срока

Регистр *Duke Heart Center*: 3609 больных, без коронарных осложнений в течение 6 месяцев после ЧКВ, наблюдение продолжено до 24 месяцев



Покрытый стент, клоп. (-)

Не покрытый стент, клоп. (-)

Не покрытый стент, клоп. (+)

Покрытый стент, клоп. (+)

Отсутствие
клопидогрела после
6 месяцев у больных
с покрытым стентом:
ОР = 2,43, $p=0.03$
95% ДИ 1,12 – 5,26

Продолжительность использования клопидогреля после коронарного стентирования

- После установки стентов с лекарственным покрытием длительность приема комбинации АСК и клопидогреля **не должна быть меньше 12 месяцев.**

(Рекомендации по проведению ЧКВ, АСС/АНА, 2007, 2009 г)

(Рекомендации по лечению больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, ВНОК, НОАТ, 2009)

• После имплантации покрытых стентов МОЖНО продолжить двойную антитромбоцитарную терапию свыше 12 месяцев: **≥ 15 мес. после ОКС**, либо **неопределенно долго (?)** при условии хорошей переносимости и отсутствии кровотечений, однако **оптимальная длительность такого лечения не установлена.**

(Рекомендации АССР, 2008 г)

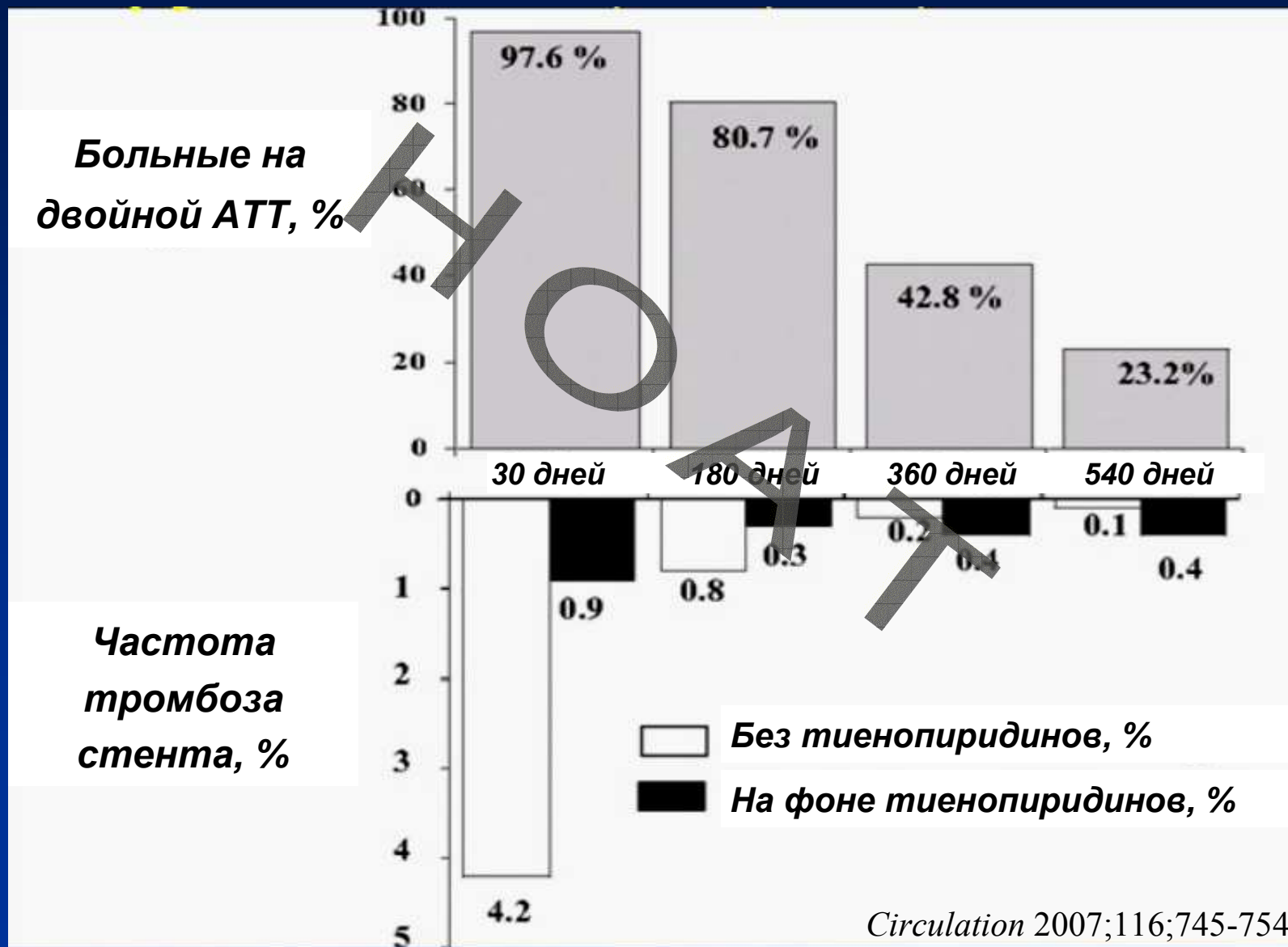
(Рекомендации по проведению ЧКВ, АСС/АНА, 2007, 2009 г)

(Рекомендации по лечению больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, ВНОК, НОАТ, 2009)

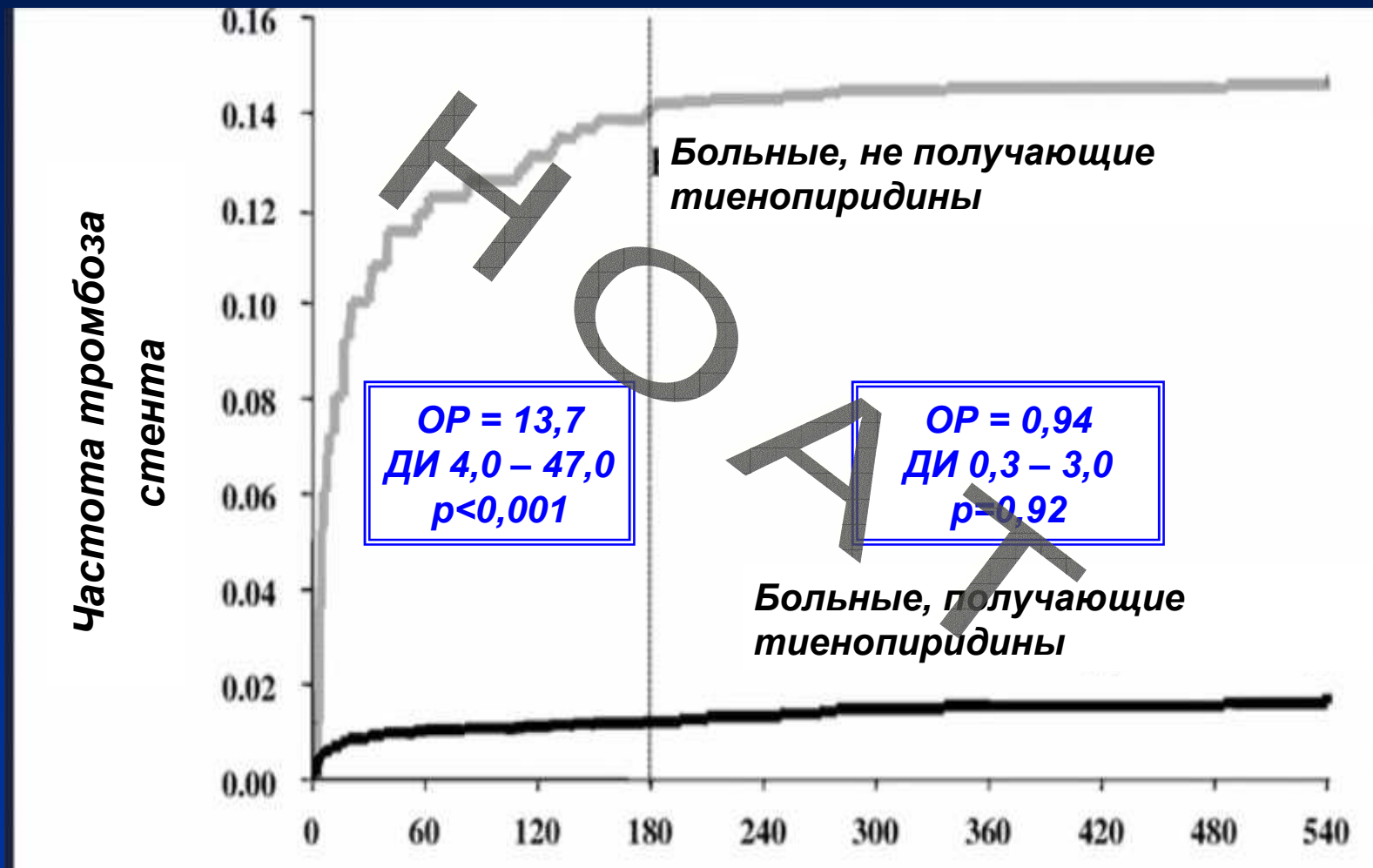
Предложение о неопределенно долгом приеме клопидогрела основано исключительно на данных наблюдательных исследований и регистров. Подтверждений целесообразности удлинения срока двойной терапии в рандомизированных испытаниях со строгими конечными точками пока не получено.

Прием двойной АТТ и развитие тромбоза стента в разные сроки после ЧКВ

(3021 больной, успешная имплантация 5389 покрытых стентов, 2002-2004 гг)



Риск развития тромбоза стента в зависимости от сроков прекращения приема тиенопиридинов



Дни после ЧКВ

- Продолжение двойной антиагрегантной терапии ≥ 1 года после ЧКВ может быть полезно у определенных категорий больных с высоким риском тромботических осложнений (обусловленным в том числе имплантацией стентов, покрытых сиролимусом и паклитакселем).
- «Обратная сторона медали» при такой тактике – увеличение частоты серьезных кровотечений с течением времени.
- Последние данные свидетельствуют о том, что **проведение двойной терапии антиагрегантами на протяжении 6 месяцев может оказаться достаточным**, поскольку поздние тромбозы стента <встречаются редко>, и их развитие плохо коррелирует с прекращением приема тииенопиридинов.

(Рекомендации по реваскуляризации миокарда, ЕКО, 2010 г)

Регистр PREMIER:

причины и последствия прекращения терапии тиенопиридинами у больных, подвергнутых ЧКВ с имплантацией покрытых стентов

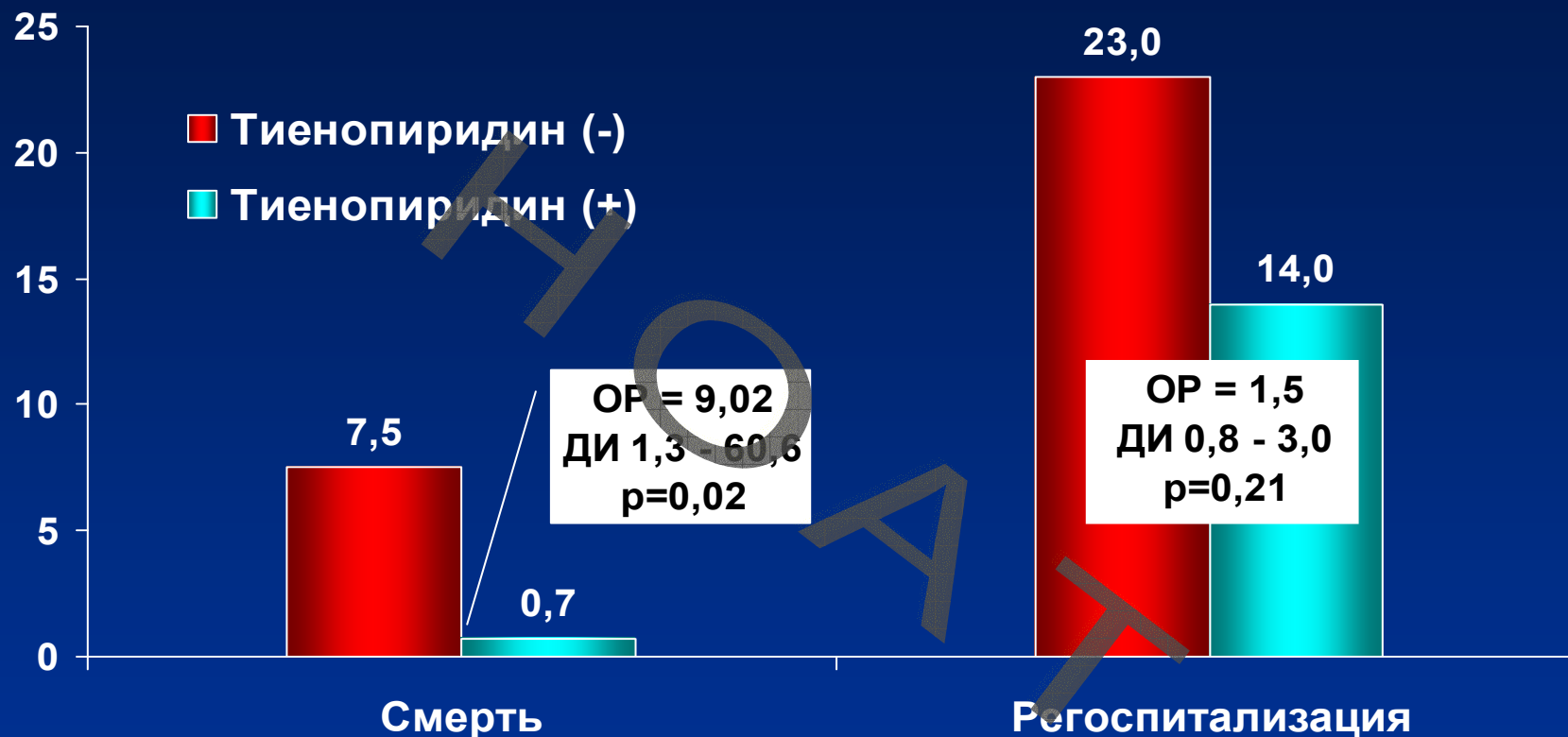
500 больных ИМ, подвергнутых первичной ЧКВ с имплантацией покрытых стентов, получавших терапию тиенопиридинами на момент выписки из стационара.

Прием тиенопиридинов через 30 дней после выписки:

- продолжали 432 (86,4%) пациента
- прекратили 68 (13,6%) пациентов

Регистр PREMIER: основные результаты

Исходы за 1 год, %



Факторы, связанные с ранним прекращением приема тиенопиридинов: низкий уровень образования, пожилой возраст, отсутствие супруга, **финансовые проблемы**, предшествующая сердечно-сосудистая патология, анемия, отсутствие соответствующих инструкций при выписке.

Относительные противопоказания к имплантации стентов с лекарственным покрытием (связанные с опасностью ранней отмены антиагрегантов)

Аллергия/непереносимость аспирина или клопидогрела

Ожидаемая низкая приверженность лечению, особенно у больных с множественной сопутствующей патологией и приемом большого числа других лекарств

Высокий риск кровотечений

Ближайшая перспектива выполнения операции, которая может потребовать отмены двойной антиагрегантной терапии

Наличие абсолютных показаний к длительному приему антагонистов витамина К (варфарин).

Трудность оценки анамнеза (<сопутствующие заболевания, риск кровотечений и т.п.>, особенно в условиях острой клинической ситуации (ИМ, кардиогенный шок).

(Рекомендации по реваскуляризации миокарда, ЕКО, 2010 г)

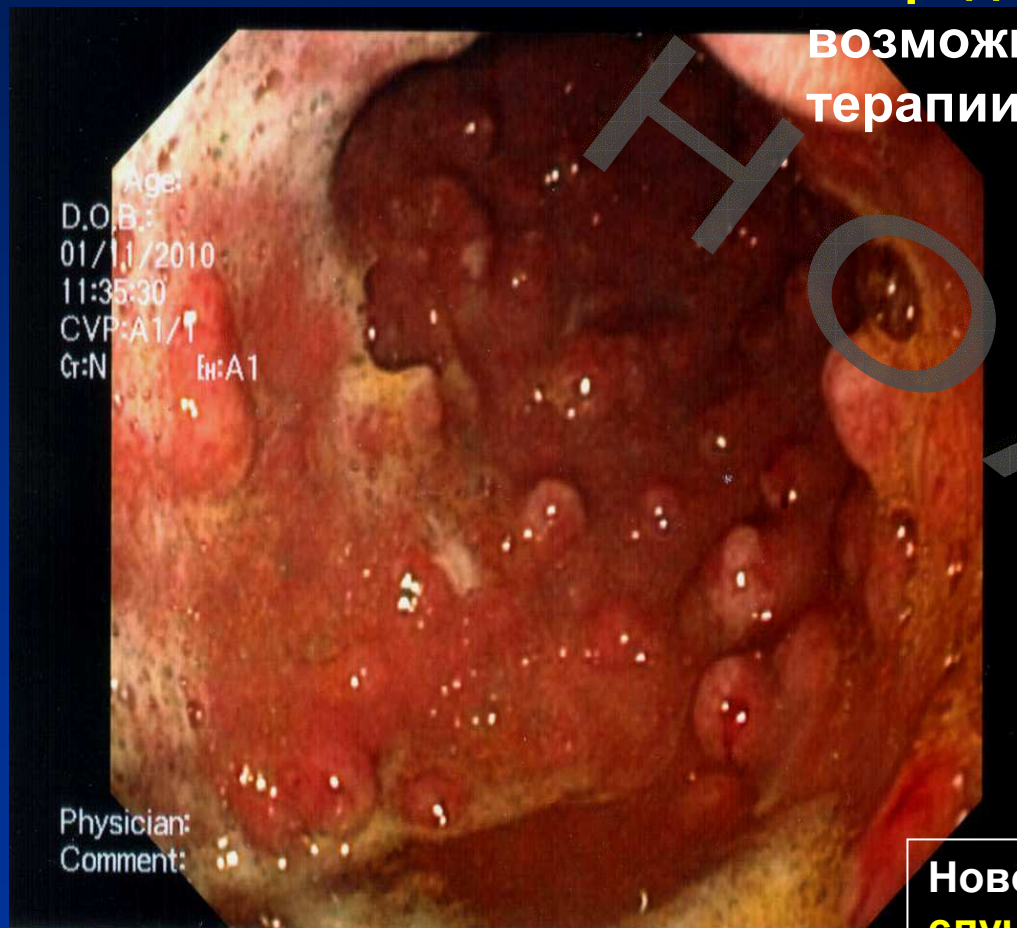
Плановые хирургические вмешательства после ЧКВ (рекомендации ЕКО, 2009)



Предотвращение преждевременного прекращения двойной антиагрегантной терапии после стентирования

«Перед ЧКВ следует оценить возможность продолжения двойной терапии в течении 12 месяцев» .

Рекомендации ACC/AHA/SCAI



Новообразования желудка, выявленные случайно при ЭГДС у больного, госпитализированного для планового ЧКВ.

Если операцию невозможно отложить надолго:

Риск
кровотечения

Риск
тромбоза

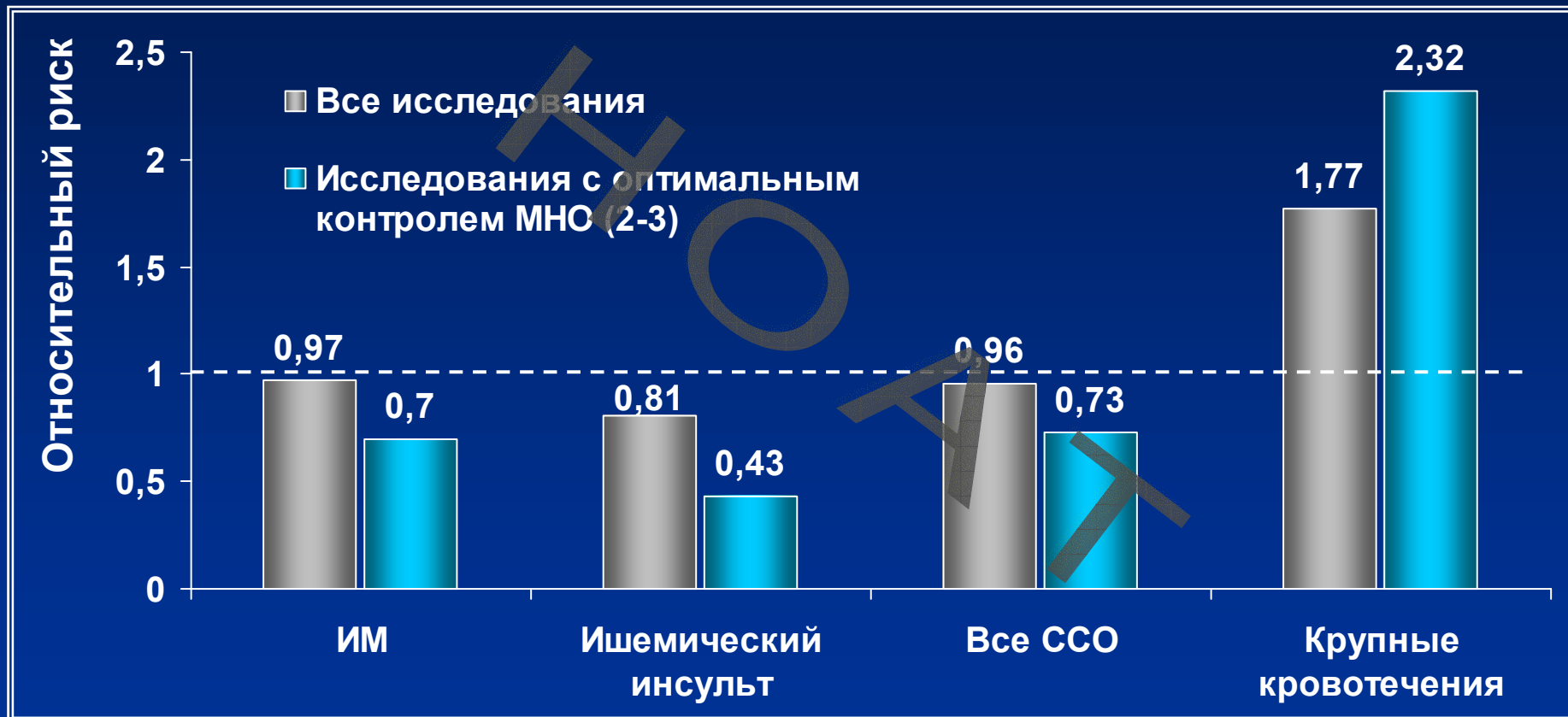
- Продолжить АСК + клопидогрел.
- Продолжить АСК, отменить клопидогрел.
- Отменить АСК, отменить клопидогрел.

- Перед крупной операцией, включая АКШ, клопидогрел отменить за 5 дней.
- У больных очень высокого тромботического риска (ранние сроки после ЧКВ) на период отмены клопидогрела предлагается использовать блокаторы IIb/IIIa рецепторов с коротким периодом полувыведения.
- Возможность использования гепаринов вместо антиагрегантов в качестве «моста» перед операцией изучена плохо и не может быть рекомендовано.

Антагонисты витамина К у больных ИБС

АСК + варфарин против АСК у больных, перенесших ОКС

14 рандомизированных исследований, 25307 больных с недавним эпизодом ОКС, максимальный период наблюдения – 5 лет



На 1000 пролеченных больных: предотвращено 30 случаев ИМ или некардиоэмболического инсульта ценой 10 крупных кровотечений.

Наиболее частые причины назначения антагонистов витамина К

Мерцательная аритмия (**CHADS₂ ≥ 2**)

Механические протезы клапанов сердца

Тромбоз полости левого желудочка

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей / ТЭЛА

Антитромботическая терапия после ОКС (рекомендации ЕКО, 2010 г)

Рекомендации	Уровень доказанности	
АСК (75-100 мг/сут) всем больным неопределенно долго при отсутствии противопоказаний	I	A
Клопидогрел (75 мг/сут) <вместе с АСК> всем больным в течение 12 месяцев (независимо от вида лечения)	IIa	C
Клопидогрел (75 мг/сут) <при непереносимости АСК> всем больным неопределенно долго	I	B
Монотерапия АВК (МНО 2-3) в случае непереносимости АСК и клопидогрела	IIa	B
Монотерапия АВК <вместо АСК> при наличии стандартных показаний к антикоагулянтам (МА, протез клапана, тромбоз ЛЖ...) с поддержанием соответствующего уровня МНО	I	A
АВК (МНО 2-3) + низкие дозы АСК (75-100 мг) у больных с высоким риском тромбоэмболий	IIa	B
АВК в дополнение к терапии АСК и клопидогрелом после ЧКВ у больных с высоким риском тромбоэмболий	IIIb	C

**Трехкомпонентная терапия
(АСК, клопидогрел и антагонисты витамина К)
после коронарного стентирования**

Что мы знаем:

- Аспирин и комбинация аспирин + клопидогрел не может заменить варфарин у больных МА с факторами риска развития артериальных ТЭ (*ACTIVE W*).
- Сочетание АВК и аспирина недостаточно эффективно в отношении предотвращения тромбоза стента и поэтому использоваться не должно (*ISAR, STARS*).
- У больных МА, имеющих средний и высокий риск развития ТЭ, после процедуры стентирования наиболее эффективной является трехкомпонентная терапия (АВК, аспирин, клопидогрел), однако **при этом увеличивается риск развития геморрагических осложнений**.
- Рекомендации ACC/AHA/ESC, 2006г, предлагали кратковременное применение трехкомпонентной терапии после ЧКВ с последующим переходом на прием АВК в сочетании с клопидогрелем на период от 9-12 мес, по прошествии которой больной возвращается к монотерапии АВК. Эффективность и безопасность такого подхода изучена недостаточно (класс рекомендаций IIb, уровень доказательств – C).

Стратификация риска инсульта у больных МА и безопасность терапии АВК

Фактор риска ИИ (CHA ₂ DS ₂)	Балл									
ИИ / ПНМК в анамнезе	2									
АГ	1									
Возраст ≥ 75 лет	1									
Сахарный диабет	1									
ХСН	1									
Частота ИИ за 12 месяцев:										
• Низкий риск	1,9% 0									
• Средний риск	2,8% 1									
• Высокий риск										
Показания для АВК	<table border="0"> <tr> <td rowspan="4" style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">}</td> <td>4,0%</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>5,9%</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>8,5%</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>12,5%</td> <td>5</td> </tr> </table>	}	4,0%	2	5,9%	3	8,5%	4	12,5%	5
}	4,0%		2							
	5,9%		3							
	8,5%		4							
	12,5%	5								

Факторы риска кровотечений (HAS-BLED)	Балл
Инсульт в анамнезе	1
Артер. гипертензия	1
Возраст > 65 лет	1
Нарушение ф-ции печени	1
Нарушение ф-ции почек	1
Анамнез геморрагий	1
Вариабельность МНО	1
Прием алкоголя или лекарств (АВК, НПВС ...)	1 - 2
Частота крупных кровотечений при трехкомпонентной АТТ:	
• За 30 дней	2,6 – 4,6%
• <u>За 12 месяцев</u>	<u>7,4 – 10,3%</u>

Исходы ЧКВ у больных, имеющих показания к приему АВК (включая МА)

➤ Метаанализ 18 неконтролируемых исследований, предшествующий инсульт – 18%, диабет – 32%, АГ – 71%, покрытый стент – 46%, без АВК – 47% больных.



Сочетание аспирина, клопидогрела и АВК: как снизить риск кровотечений?

- Избегать имплантации покрытых стентов вне официальных показаний, что позволит максимально уменьшить продолжительность трехкомпонентной антитромботической терапии.
- Использовать минимально эффективные дозы аспирина ≤ 100 мг/сут.
- Поддерживать МНО в нижней границе терапевтического диапазона (2.0 – 2.5). Частый контроль МНО (до 1 раза в неделю).
- Применять препараты для защиты желудка.
- У больных с очень высоким риском развития кровотечений предусмотреть возможность выполнения ЧКВ без стентирования.

Стентирование у больных мерцательной аритмией, получающих варфарин. Рекомендации ЕКО (2010 г)



European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429
doi:10.1093/eurheartj/ehq279

ESC GUIDELINES



Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Стентирование у больных МА с умеренным и высоким риском развития инсульта (CHADS₂ ≥ 2)

**Низкий и средний риск кровотечений
(≤ 2 баллов по шкале HAS-BLED)
Плановое стентирование**

Стент без покрытия	<p>1 месяц: Варфарин (МНО 2.0 – 2.5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут*.</p> <p>До 12 месяцев: Варфарин (МНО 2.0 – 2.5) + клопидогрел 75 мг/сут <u>или</u> АСК 100 мг/сут*.</p> <p>Всю жизнь: Варфарин (МНО 2.0 – 3.0).</p>
Стент с лекарств. покрытием	<p>3 месяца (-лимус), 6 месяцев (паклитаксел): Варфарин (МНО 2.0 – 2.5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут*.</p> <p>До 12 месяцев: Варфарин (МНО 2.0 – 2.5) + клопидогрел 75 мг/сут <u>или</u> АСК 100 мг/сут*.</p> <p>Всю жизнь: Варфарин (МНО 2.0 – 3.0).</p>

* + защита желудка (ИПН) при наличии показаний

Стентирование у больных МА с умеренным и высоким риском развития инсульта (CHADS₂ ≥ 2)

Высокий риск кровотечений
(> 2 баллов по шкале HAS-BLED)
Плановое стентирование

Стент без покрытия	2-4 недели: Варфарин (МНО 2.0 – 2.5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут*. Всю жизнь: Варфарин (МНО 2.0 – 3.0).
Стент с лекарств. покрытием	Использования следует избегать

* + защита желудка (ИПН) при наличии показаний

Стентирование у больных МА с умеренным и высоким риском развития инсульта (CHADS₂ ≥ 2)

Низкий и средний риск кровотечений
(≤ 2 баллов по шкале HAS-BLED)
Острый коронарный синдром

Стент
без
покрытия /
стент с
лекарств.
покрытием

6 месяцев: Варфарин (МНО 2.0 – 2.5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут*.

До 12 месяцев: Варфарин (МНО 2.0 – 2.5) + клопидогрел 75 мг/сут или АСК 100 мг/сут*.

Всю жизнь: Варфарин (МНО 2.0 – 3.0).

* + защита желудка (ИПП) при наличии показаний

Стентирование у больных МА с умеренным и высоким риском развития инсульта (CHADS₂ ≥ 2)

Высокий риск кровотечений
(> 2 баллов по шкале HAS-BLED)
Плановое стентирование

Стент без покрытия	<p>4 недели: Варфарин (МНО 2.0 – 2.5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут*.</p> <p>До 12 месяцев: Варфарин (МНО 2.0 – 2.5) + клопидогрел 75 мг/сут <u>или</u> АСК 100 мг/сут*.</p> <p>Всю жизнь: Варфарин (МНО 2.0 – 3.0).</p>
Стент с лекарств. покрытием	Использования следует избегать

* + защита желудка (ИПП) при наличии показаний

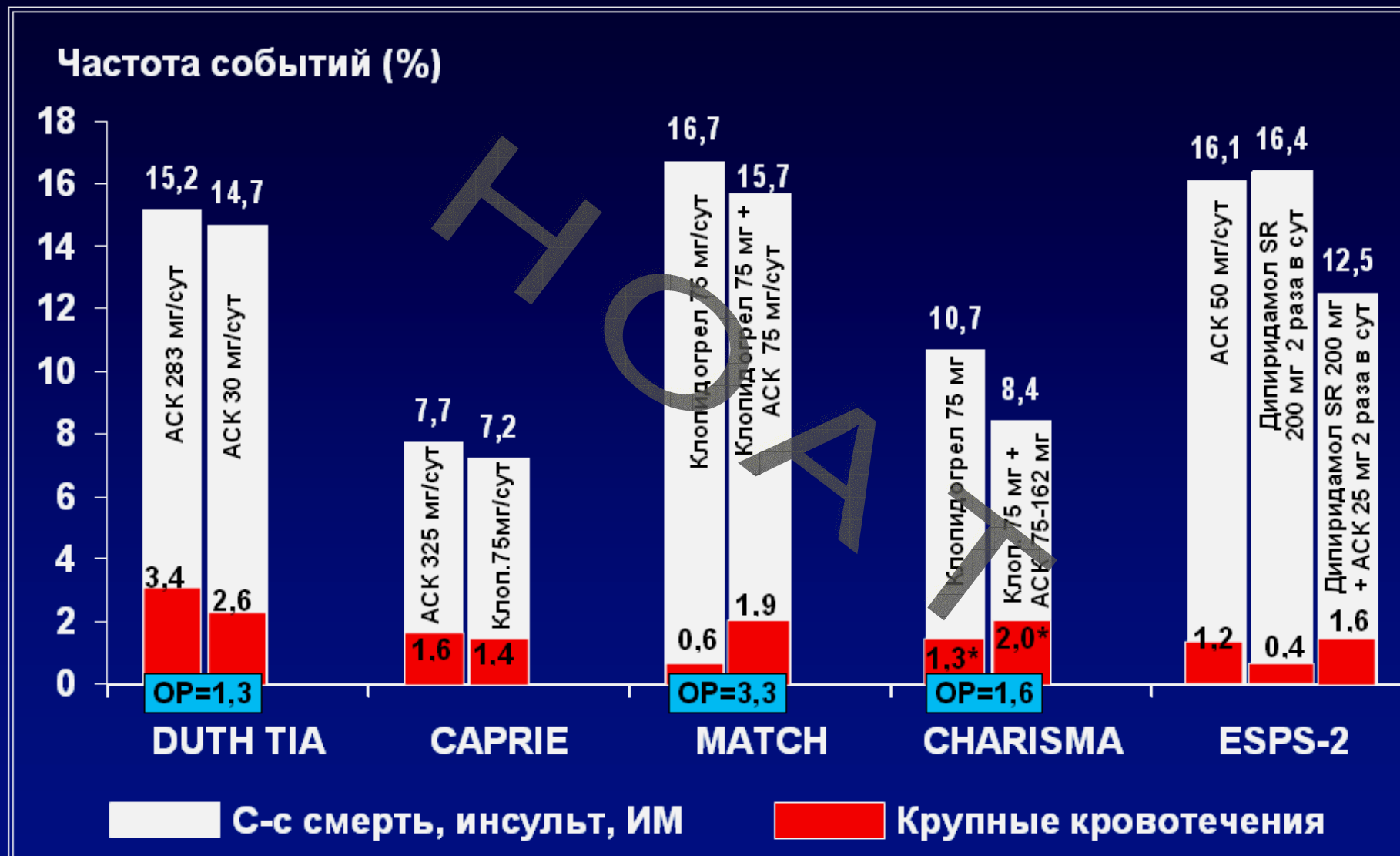
Клинические проявления атеротромбоза

Цереброваскулярная болезнь:

- ишемический инсульт
- ТИА



Некоторые сравнительные исследования эффективности антиагрегантов при вторичной профилактике некардиоэмболического ИИ / ТИА

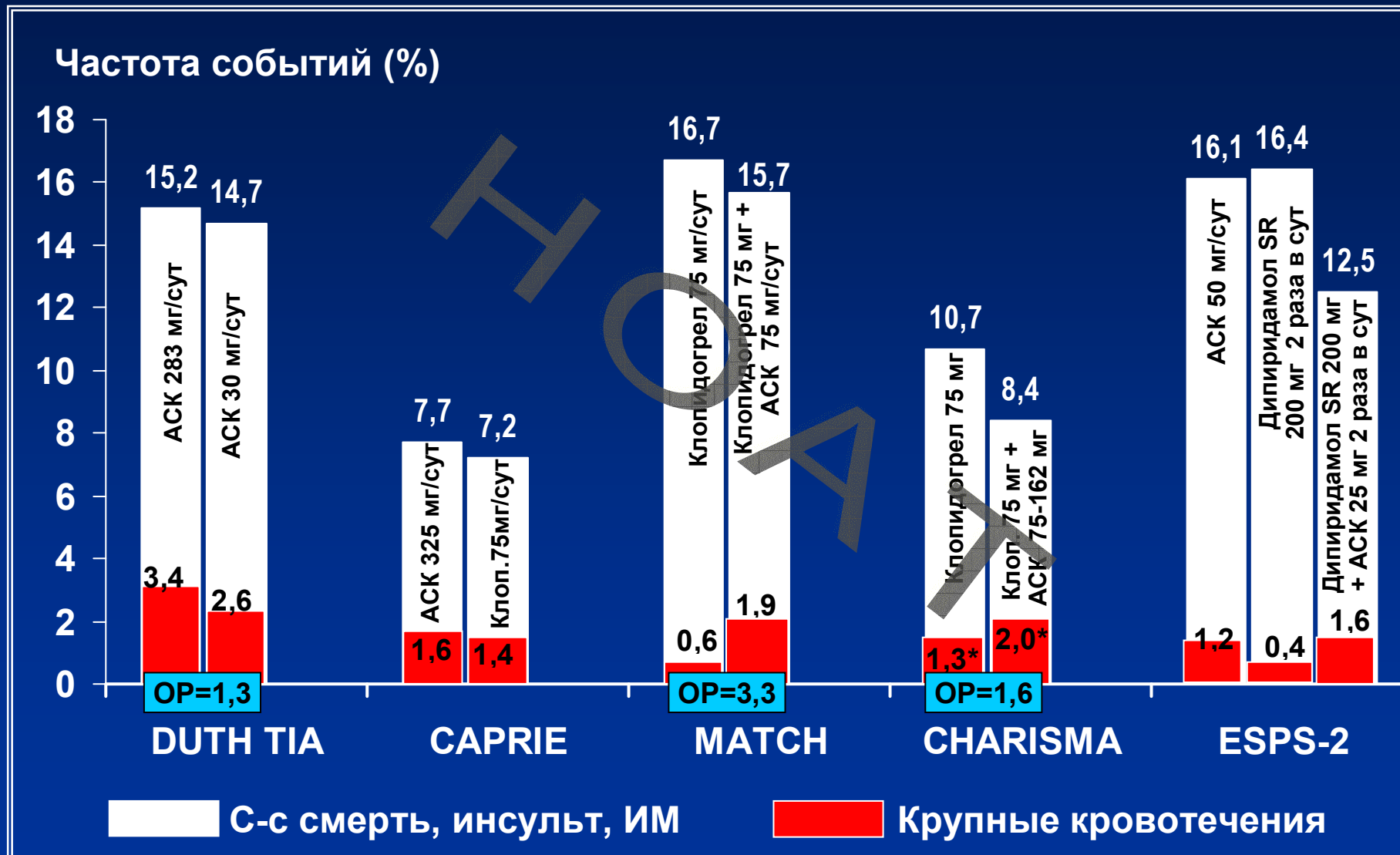


* - крупные и умеренные кровотечения (CHARISMA)

Антитромботическая терапия при вторичной профилактике некардиоэмболического ИИ / ТИА (рекомендации АССР, 2008 г)

- Всем больным, перенесшим некардиоэмболический ИИ / ТИА, рекомендуется назначение **антиагрегантов**.
- Допустимым является применение следующих препаратов: **АСК, АСК в сочетании с дипиридамолом SR (25/200 мг 2 раза с сутки) и клопидогрела (75 мг/сут)**.
- Рекомендуется использовать **низкие дозы АСК (50 – 100 мг)**.
- Комбинация **АСК + дипиридамолом SR (25/200 мг 2 раза с сутки)** предпочтительна в сравнении с монотерапией АСК.
- При аллергии к **АСК** рекомендуется использовать **клопидогрел**.
- У большинства больных, перенесших некардиоэмболический ИИ / ТИА, рекомендуется **избегать комбинации АСК и клопидогрела** за исключением случаев, когда такая терапия абсолютно показана (недавний эпизод ОКС или выполненное ЧКВ).

Некоторые сравнительные исследования эффективности антиагрегантов при вторичной профилактике некардиоэмболического ИИ / ТИА



* - крупные и умеренные кровотечения (CHARISMA)

Клинические проявления атеротромбоза



Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (АПАНК):

- ↓ лодыжечно-плечевого индекса
- перемежающаяся хромота
- гангрена / ампутация

Основные задачи лечения больных с АПАНК

Улучшение функциональных возможностей

- Увеличение дистанции ходьбы
- Улучшение качества жизни
- Предотвращение развития критической ишемии и ампутации конечности

Снижение частоты сердечно-сосудистых событий

- Снижение частоты нефатального ИМ и инсульта
- Снижение сердечно-сосудистой смертности

Медикаментозное лечение перемежающейся хромоты

Рекомендованы для использования (FDA) :

- Цилостазол
- Пентоксифиллин

Не доказана клиническая эффективность и не рекомендуется использование других вазоактивных препаратов:

L-аргинин, L-карнитин, ginkgo biloba, пероральные простагландины, витамин E и др...



Исходы больных с перемежающейся хромотой

(регистр клиники Mayo 1939 – 1948 гг)

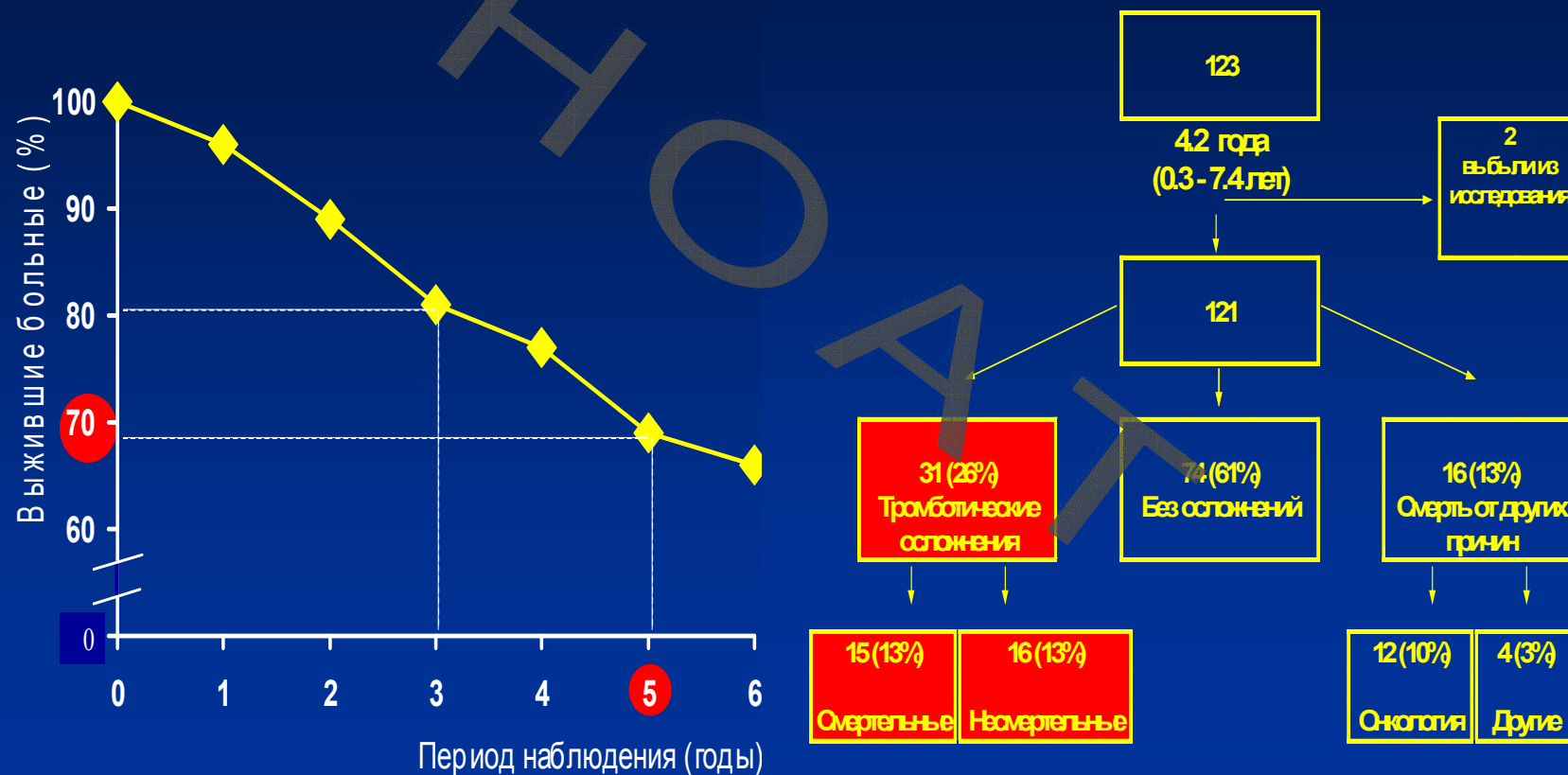
■ 520 больных с периферическим атеросклерозом, и ПХ, возраст < 60 лет, без сахарного диабета

- Стабильная перемежающаяся хромота – 73,1%
- Боли в покое – 16,3%
- Язвенно-некротические изменения н/к – 10,6%
- Клиника сопутствующего поражения других сосудистых бассейнов (стенокардия, ИМ) – 16%

■ Исходы за 5 лет наблюдения

- Частота ампутаций н/к – 4,9%
 - у больных со стабильной ПХ - 3,0%
 - у больных с критической ишемией - 19,6%
- **Смертность – 22,8%**
 - **в 75% случаев причина смерти – ИМ/НМК/ССС**

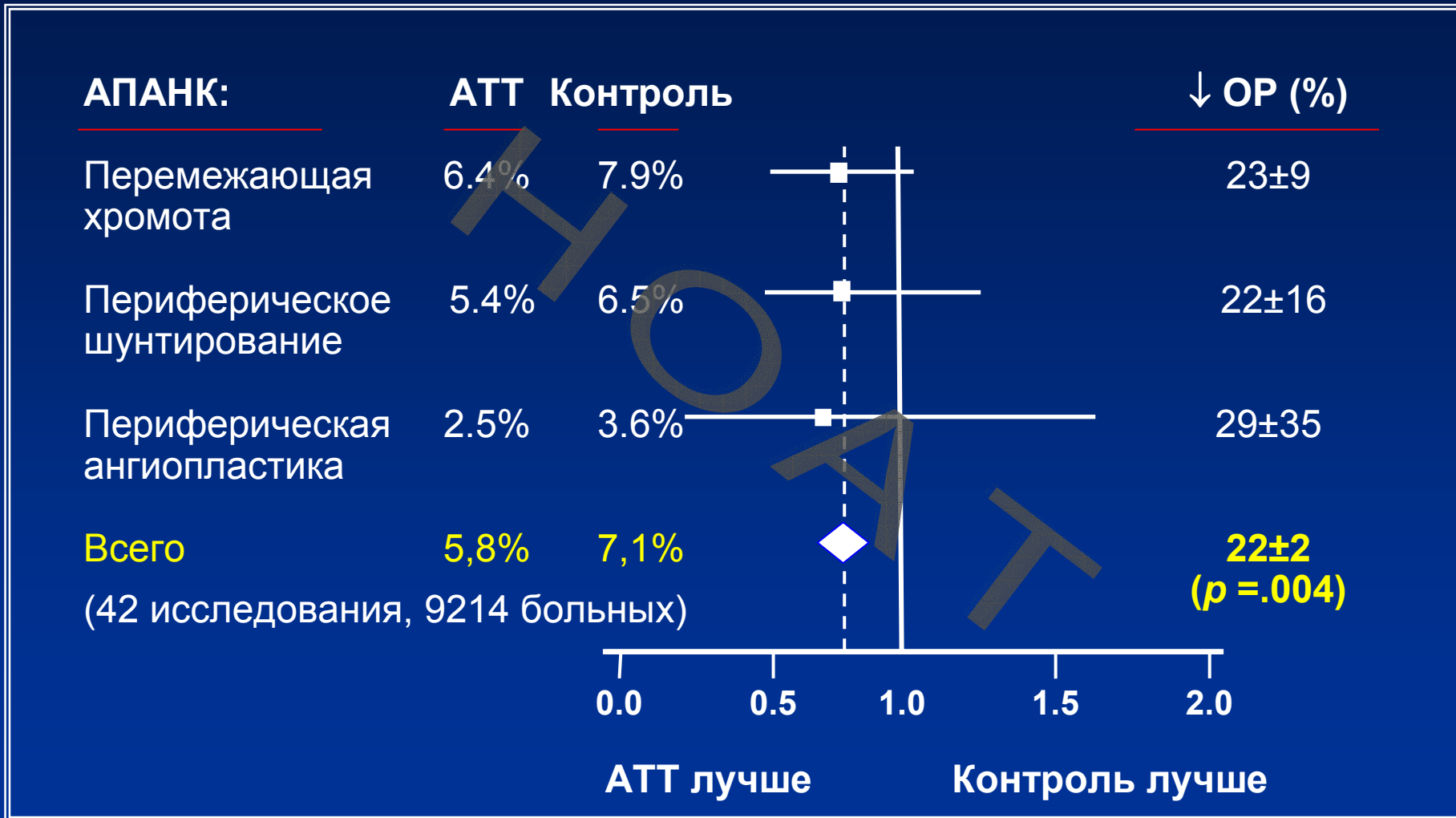
Результаты проспективного наблюдения за больными с периферическим атеросклерозом (российская популяция)



Больные с периферическим атеросклерозом должны рассматриваться как группа высокого риска развития тромботических осложнений в коронарном и церебральном сосудистых бассейнах с проведением соответствующих мер вторичной профилактики...

Отказ от курения	Полное прекращение курения. Избегать пассивного курения.
Нормализация веса	ИМТ 18.5–24.9 кг/м ²
Нормализация АД	АД < 140/90 мм рт ст (< 130/80 при сопутствующем СД и/или ХПН). Предпочтительны ИАПФ, бета-блокаторы и тиазидные диуретики. Прием бета-блокаторов не противопоказан!
Нормализация липидного обмена	Уровень ЛПНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), при сопутствующих ИБС/ЦВБ < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).
Нормализация углеводного обмена	Уровень гликированного Hb < 7% (в идеале < 6%)
ИАПФ	Возможно, следует использовать неопределенно долго у всех больных ПХ с целью улучшения прогноза
Антиагреганты	Неопределенно долго всем больным АПАНК

Эффективность антиагрегантов в предотвращении сосудистых событий (ИМ, инсульт, сосудистая смерть) у больных с периф. атеросклерозом

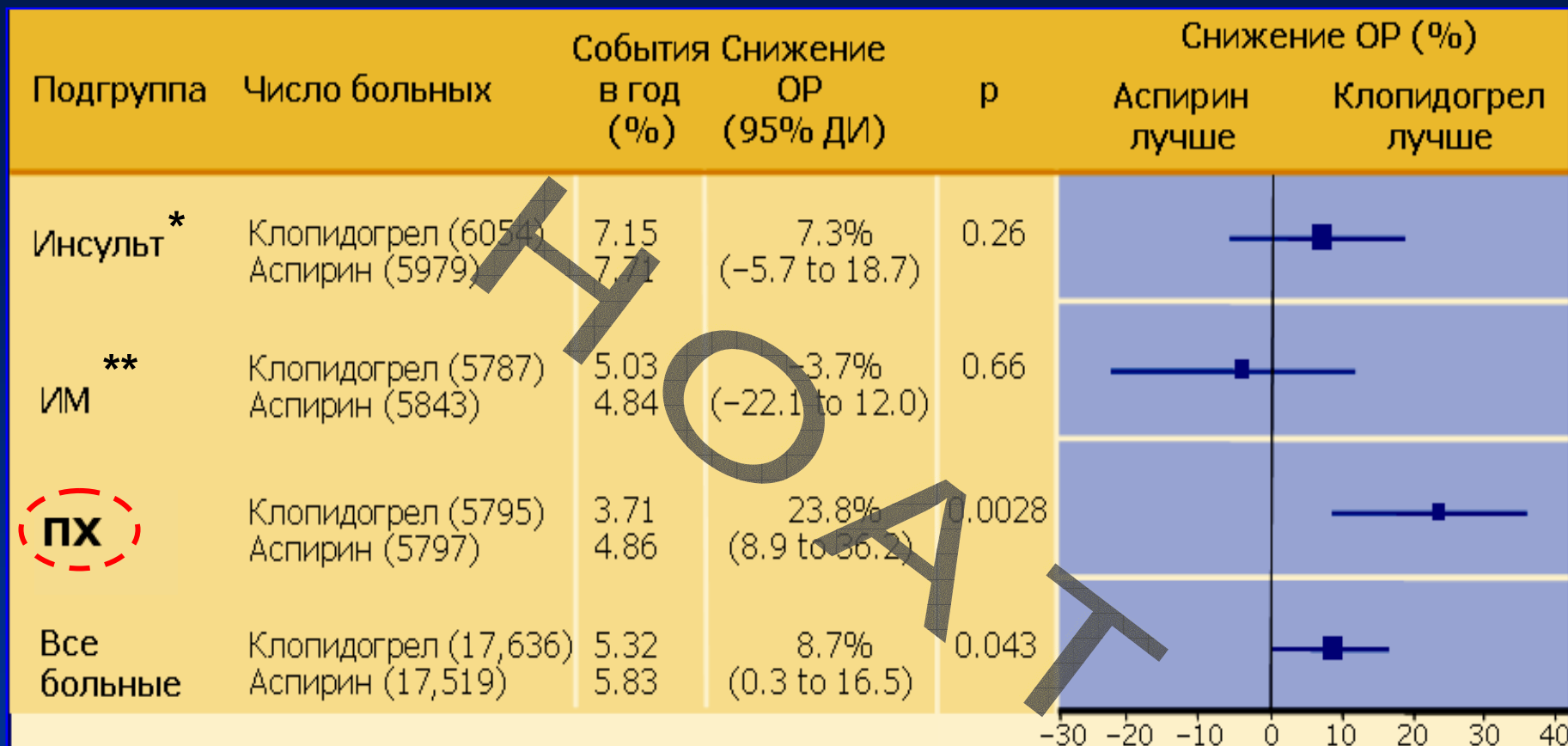


Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ*. 2002;324:71-86.

Сравнительные исследования эффективности антиагрегантов у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза (включая АПАНК)

Исследование	Больные	Лечение		Конечные точки	Результат
CAPRIE n=19185	ИМ, инсульт, ПХ	Клопидогрел 75 мг/сут	Аспирин 325 мг/сут	ИМ, ишемический инсульт, с-сосуд. смерть	↓ОР 8,7% p=0,043
CHARISMA (атеро- тромбоз) n=12153	ИБС, ИБМ, АПА	Клопидогрел 75 мг/сут + Аспирин 75 – 162 мг/сут	Аспирин 75 – 162 мг/сут	ИМ, ишемический инсульт, с-сосуд. смерть	↓ОР 12% p=0,046
CHARISMA (факторы риска) n=3284	Факторы риска атеро- тромбоза	Клопидогрел 75 мг/сут + Аспирин 75 – 162 мг/сут	Аспирин 75 – 162 мг/сут	ИМ, ишемический инсульт, с-сосуд. смерть	↑ОР 20% p=0,02

CAPRIE: частота исходов в зависимости от категории включённых больных



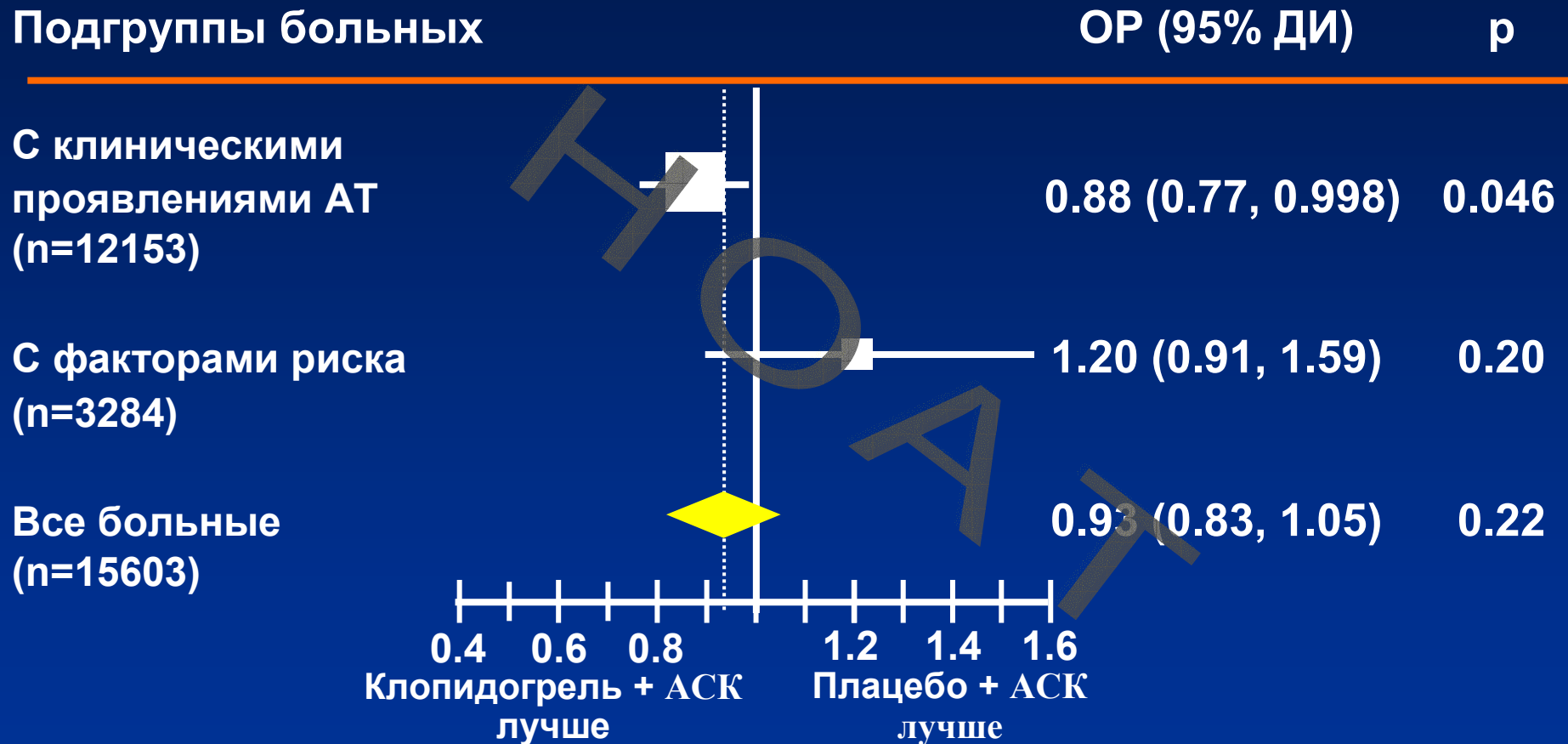
CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.

* Ишемический инсульт в пределах от 1 недели до 6 месяцев до включения в исследование

** ИМ ≤ 35 дней до включения в исследование

CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.

CHARISMA: частота ИМ, ишемического инсульта и с.-с. смерти в зависимости от категории включённых больных



Adapted from Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. NEJM 2006;354

CHARISMA: эффективность антиагрегантов в когорте больных высокого риска "CAPRIE-like"

Подгруппы больных

ОР (95% ДИ)

p

Перенесенный ИМ

0.77 (0.61, 0.98) 0.031

Перенесенный ИИ

0.78 (0.62, 0.97) 0.029

ПХ

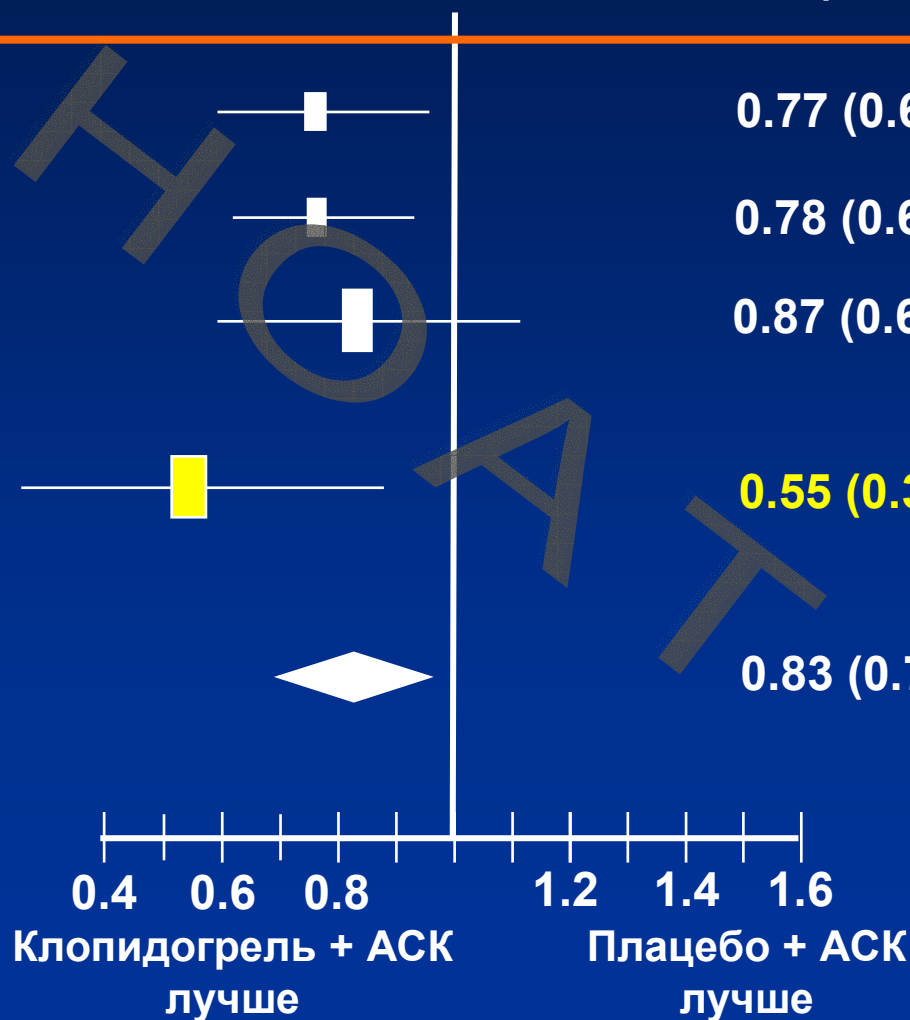
0.87 (0.67, 1.13) 0.29

Мультифокальный атеросклероз (более 1 бассейна)

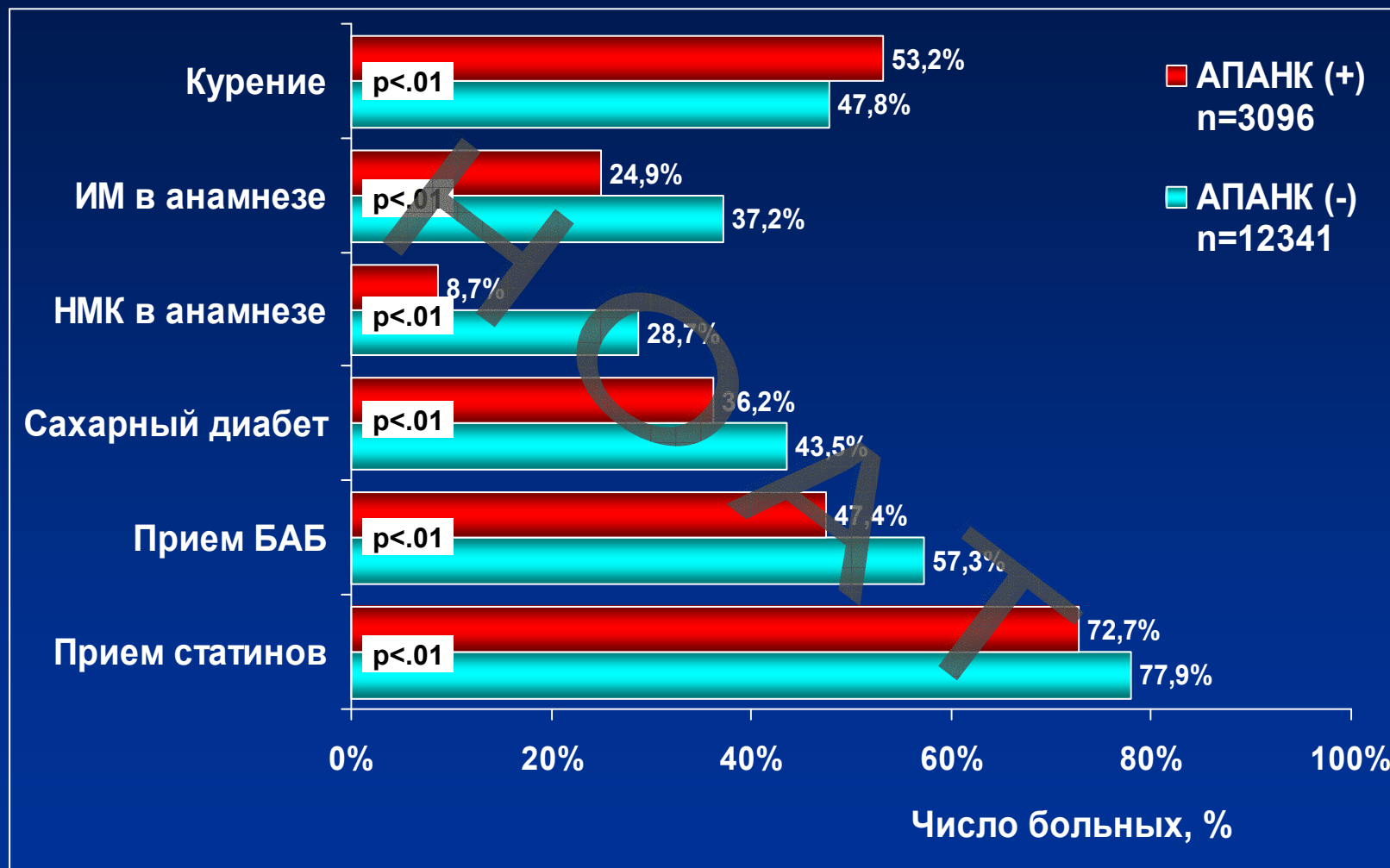
0.55 (0.33, 0.91) 0.018

Все больные

0.83 (0.72, 0.96) 0.01



Исследование CHARISMA: анализ когорты больных с АПАНК *



* Критерии АПАНК: ЛПИ ≤ 0.85 + клиника ПХ / периферическая реваскуляризация в анамнезе / бессимптомное снижение ЛПИ ≤ 0.9

CHARISMA: исходы у больных в зависимости от наличия АПАНК*

Конечные точки	АПАНК (+) n=3096	АПАНК (-) n=12341	ОР	p
ССС/ИМ/ИИ	8,2%	6,8%	1.25 (1,08 – 1,44)	0,002
Смерть от любых причин	7,1%	4,2%	1,8 (1,54 – 2,11)	<0,001
С-сосуд. смерть	4,4%	2,6%	1,73 (1,42 – 2,12)	<0,001
ИМ	3,0%	2,3%	1,33 (1,05 – 1,68)	0,017
Ишемич. инсульт	2,3%	2,4%	0,97 (0,75 – 1,25)	0,78
Госпитализации (ОКС/ТИА/реваск.)	18,3%	10,1%	1,97 (1,78 – 2,17)	<0,001

* Критерии АПАНК: ЛПИ ≤ 0.85 + клиника ПХ / периферическая реваскуляризация / бессимптомное снижение ЛПИ ≤ 0.9

CHARISMA: эффективность антиагрегантов в когорте больных с АПАНК

Конечные точки

ОР (95% ДИ)

p

ССС/ИМ/ИИ

0.85 (0.66, 1.08) 0.18

С-сосуд. смерть

0.92 (0.65, 1.28) 0.61

ИМ

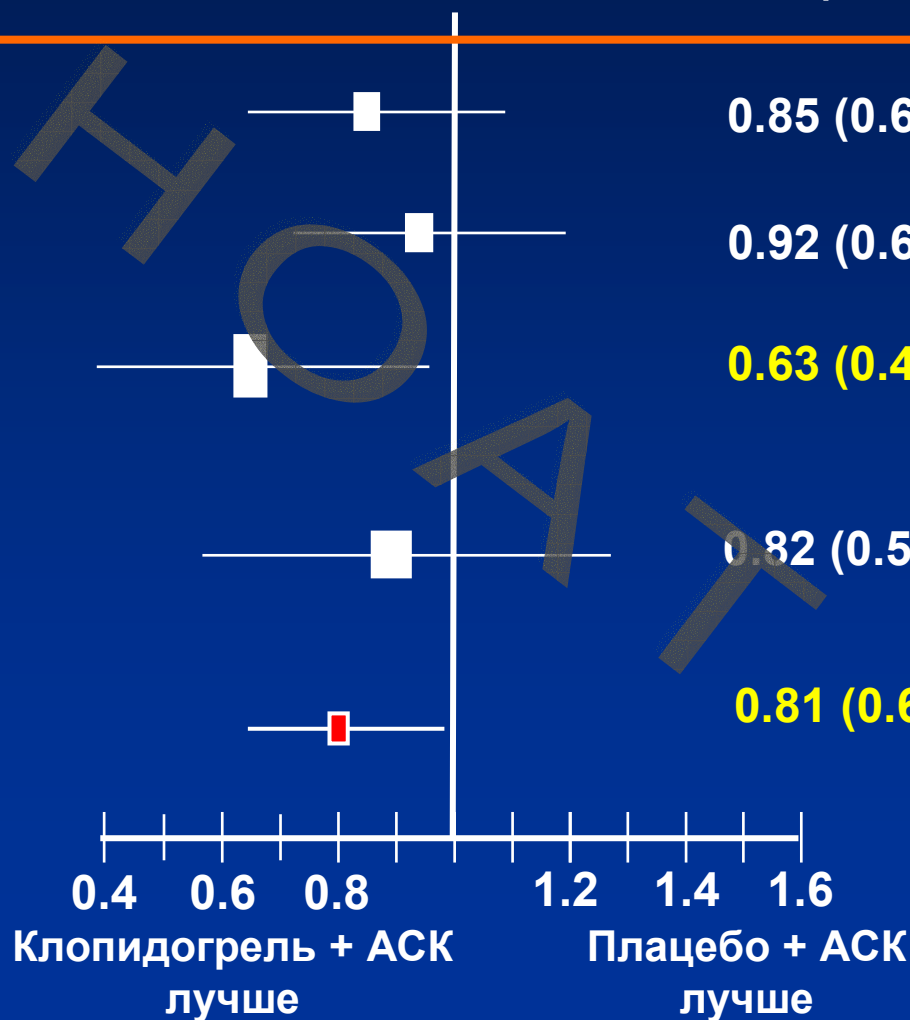
0.63 (0.42, 0.96) 0.03

Ишемич. инсульт

0.82 (0.52, 1.32) 0.42

**Госпитализации
(ОКС/ТИА/ревакул.)**

0.81 (0.68, 0.95) 0.01



Исследование CHARISMA: безопасность лечения

Анализ всех больных

Безопасность - n (%)	Клопидогрел + АСК (n=7802)	Плацебо + АСК (n=7801)	p
Серьёзные геморрагии (GUSTO)*	130 (1.7)	104 (1.3)	0.09
Фатальные геморрагии	26 (0.3)	17 (0.2)	0.17
Внутричерепные геморрагии	26 (0.3)	27 (0.3)	0.89
Умеренные геморрагии (GUSTO)**	164 (2.1)	101 (1.3)	<0.001

* Смертельные кровотечения, внутричерепные кровотечения, кровотечения, вызывающие нестабильность гемодинамики или требующие вмешательства

** Кровотечения, требующие переливания крови, но не приводящие к нарушению гемодинамики

Антагонисты витамина К у больных с АПАНК

Метаанализ 9 исследований (4889 больных)

Конечные точки ОР (95% ДИ)

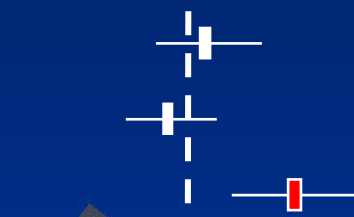
Смерть 0.73 (0.5, 1.1)
 Окклюзия шунта 0.63 (0.44, 0.89)
 Большое кровотечение 3.64 (2.03, 6.56)

АВК vs **контроль**



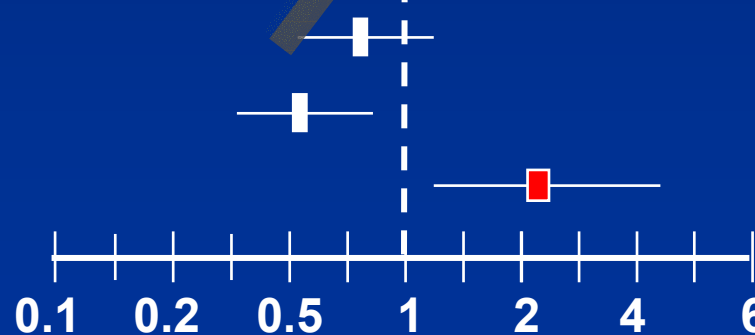
Смерть 1.04 (0.85, 1.29)
 Окклюзия шунта 0.91 (0.77, 1.06)
 Большое кровотечение 1.96 (1.43, 2.69)

АВК vs **Аспирин**



Смерть 0.73 (0.5, 1.1)
 Окклюзия шунта 0.63 (0.44, 0.89)
 Большое кровотечение 2.13 (1.27, 3.57)

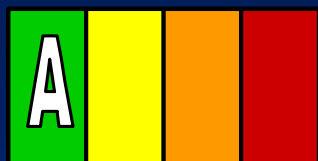
АВК + Аспирин vs **Аспирин**



Относительный риск

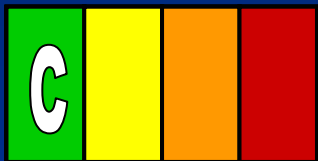
Антитромботическая терапия у больных АПА (рекомендации АСС/АНА, 2005)

I IIa IIb III



Антитромбоцитарная терапия показана больным АПА НК для снижения риска развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти

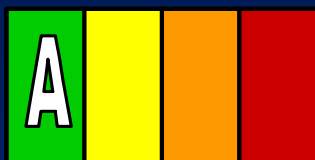
I IIa IIb III



Антитромбоцитарная терапия показана <в том числе> больным с бессимптомным течением АПА НК для снижения риска развития ишемических сердечно-сосудистых событий

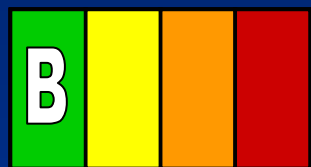
Антитромботическая терапия у больных АПА (рекомендации АСС/АНА, 2005)

I IIa IIb III



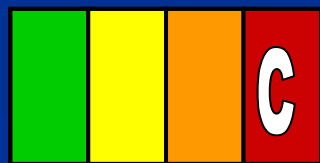
АСК (75 – 325 мг/сут) рекомендуется в качестве безопасного и эффективного антитромбоцитарного препарата для снижения риска развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у больных с АПАНК

I IIa IIb III



Клопидогрел (75 мг/сут) может быть рекомендован в качестве эффективной альтернативы АСК для снижения риска развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у больных с АПАНК

I IIa IIb III



Применение антагонистов витамина К для снижения риска развития ишемических событий у больных АПАНК не рекомендуется

Антитромботическая терапия у больных АПА (АССР, 2008)

- У больных АПАНК с сопутствующей ИБС или ИБМ предлагается отдавать предпочтение АСК (75 – 100 мг/сут) по сравнению с терапией клопидогрелем.
- У больных, имеющих противопоказания к приему АСК, рекомендуется использовать клопидогрел ...
- У больных АПАНК не рекомендуется использовать антагонисты витамина К (АВК) как для предотвращения сердечно-сосудистой смерти и ишемических событий ... так и для лечения ПХ
- У больных, подвергнутых реконструктивным операциям на периферических артериях, для обеспечения проходимости шунтов:
 - Показан неопределенно долгий прием АСК (75 – 100 мг/сут).
 - Рутинное использование АВК не рекомендовано.
 - У больных с высоким риском развития окклюзии периферического венозного шунта и потери конечности АВК могут быть использованы в комбинации с аспирином

**Устойчивость к антиагрегантам.
Возможные механизмы развития и
их клиническое значение**

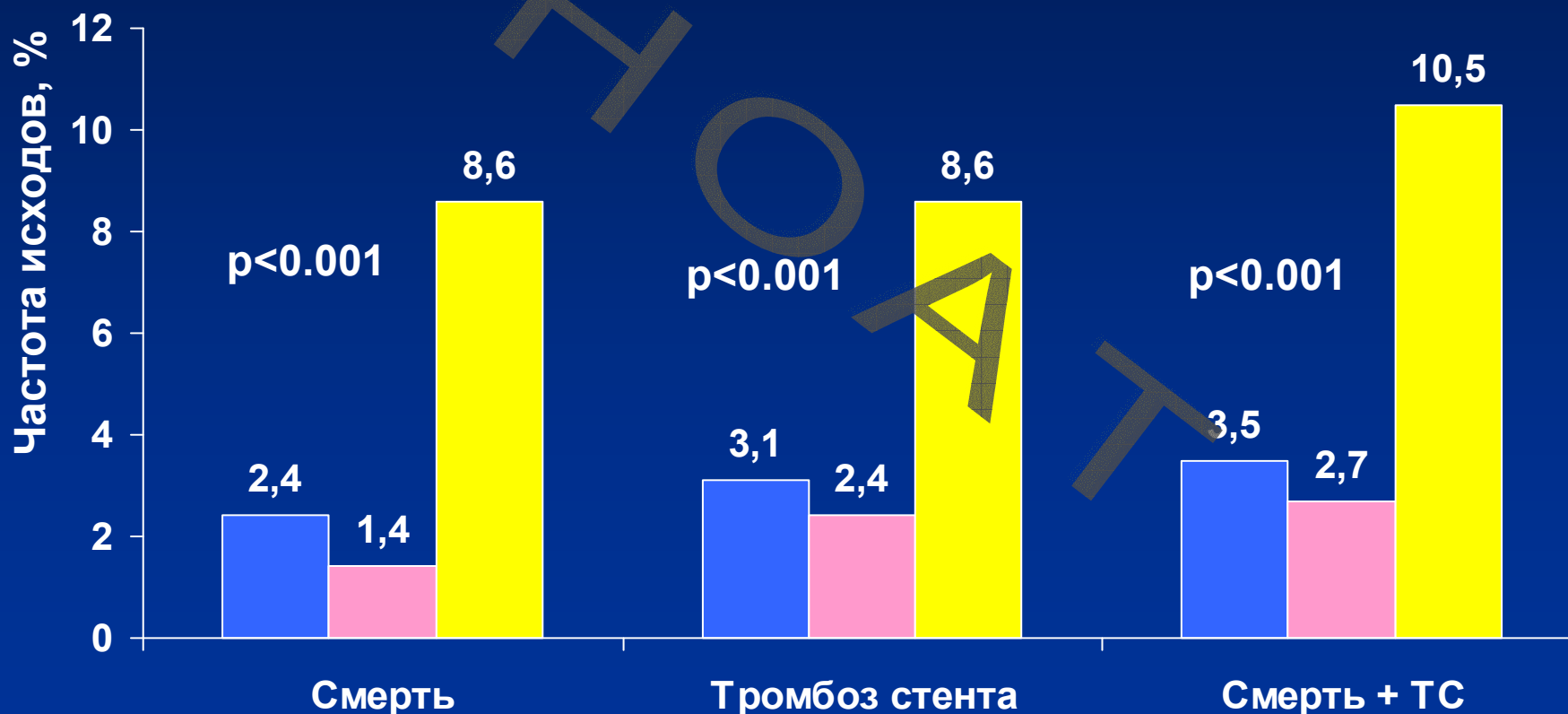
Резистентность к пероральным антитромбоцитарным препаратам:^{1,2}

- **Клиническая резистентность** – неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного
- **Лабораторная резистентность** – недостаточное подавление показателей реактивности тромбоцитов **in vitro** несмотря на прием антиагреганта ⇒ **увеличение риска тромботических эпизодов (?)**³

1. «Межиндивидуальная вариабельность реакции на пероральные антиагреганты. Мнение рабочей группы по резистентности к антитромбоцитарным препаратам» *Eur Heart J.* 2009 Feb;30(4):426-35.
2. Рекомендации по лечению больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, ВНОК, НОАТ, 2009
3. *Eikelboom et al, 2002; Gum et al, 2003; и др.*

Исследование RECLOSE: частота исходов после ЧКВ в зависимости от лабораторной реакции на клопидогрел.

■ Все больные (n=804) ■ "Ответчики" (n=699) ■ "Не ответчики" (n=105)



«Не ответчики»: АТ > 70% через 12 часов
после приема 600 мг клопидогрела

JACC 2007; 49: 2312-7

Возможные механизмы нарушения реакции на клопидогрел

Низкая приверженность лечению

Плохой метаболизм клопидогреля:

- Взаимодействие с лекарствами
- Генетические нарушения CYP

Клинические факторы

- ОКС
- Сахарный диабет
- Распространенный атеросклероз

Вариабельность лабораторных и клинических реакций на клопидогрел

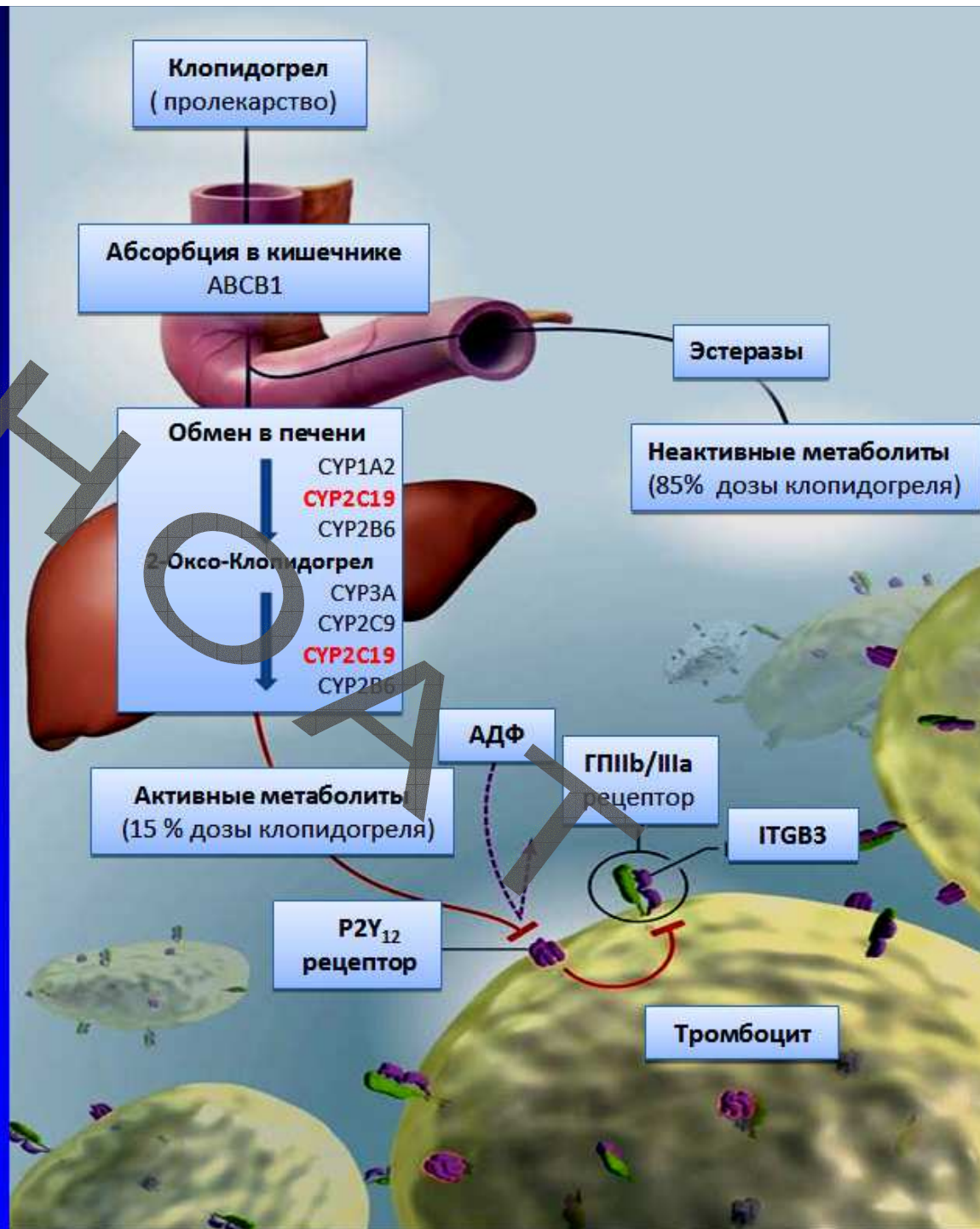
↑ потребление тромбоцитов

Активация тромбоцитов через пути, не блокируемые клопидогрелем

Нарушение абсорбции клопидогреля

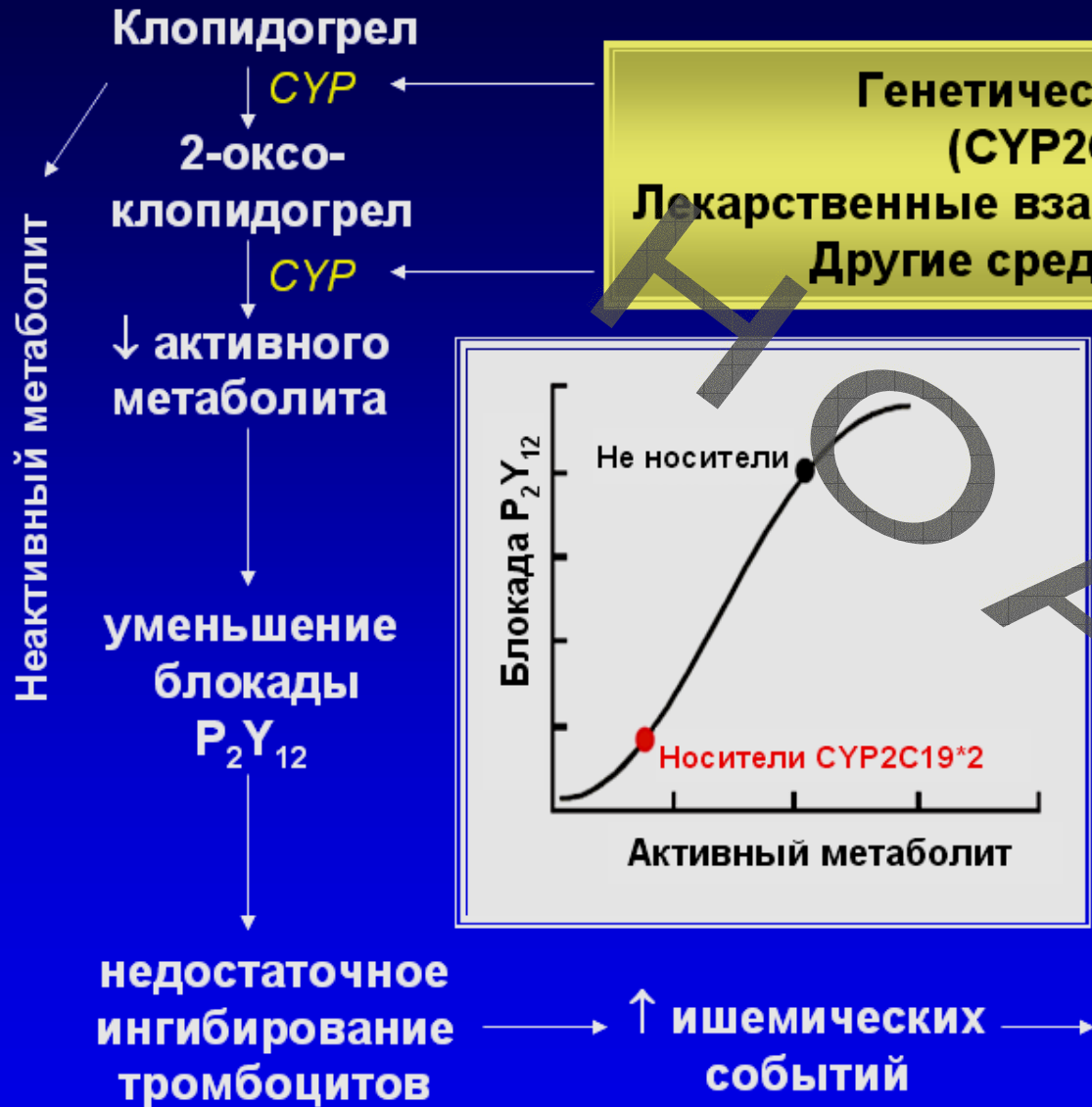
Увеличение риска развития сердечно-сосудистых событий

Метаболизм клопидогрела

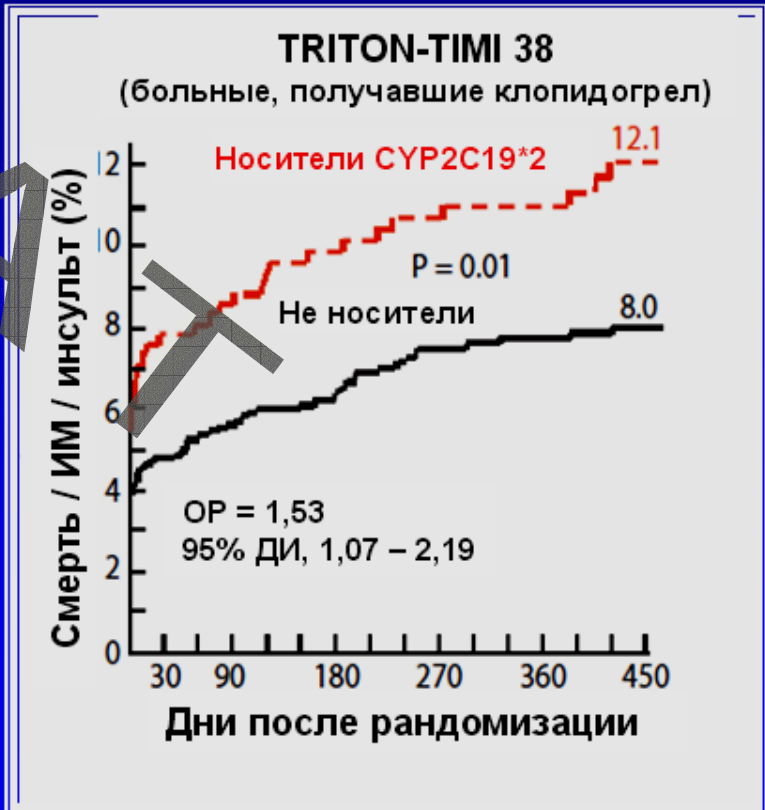


Simon T, et al. с изменениями.
N Engl J Med. 2009 22;360(4):363-75

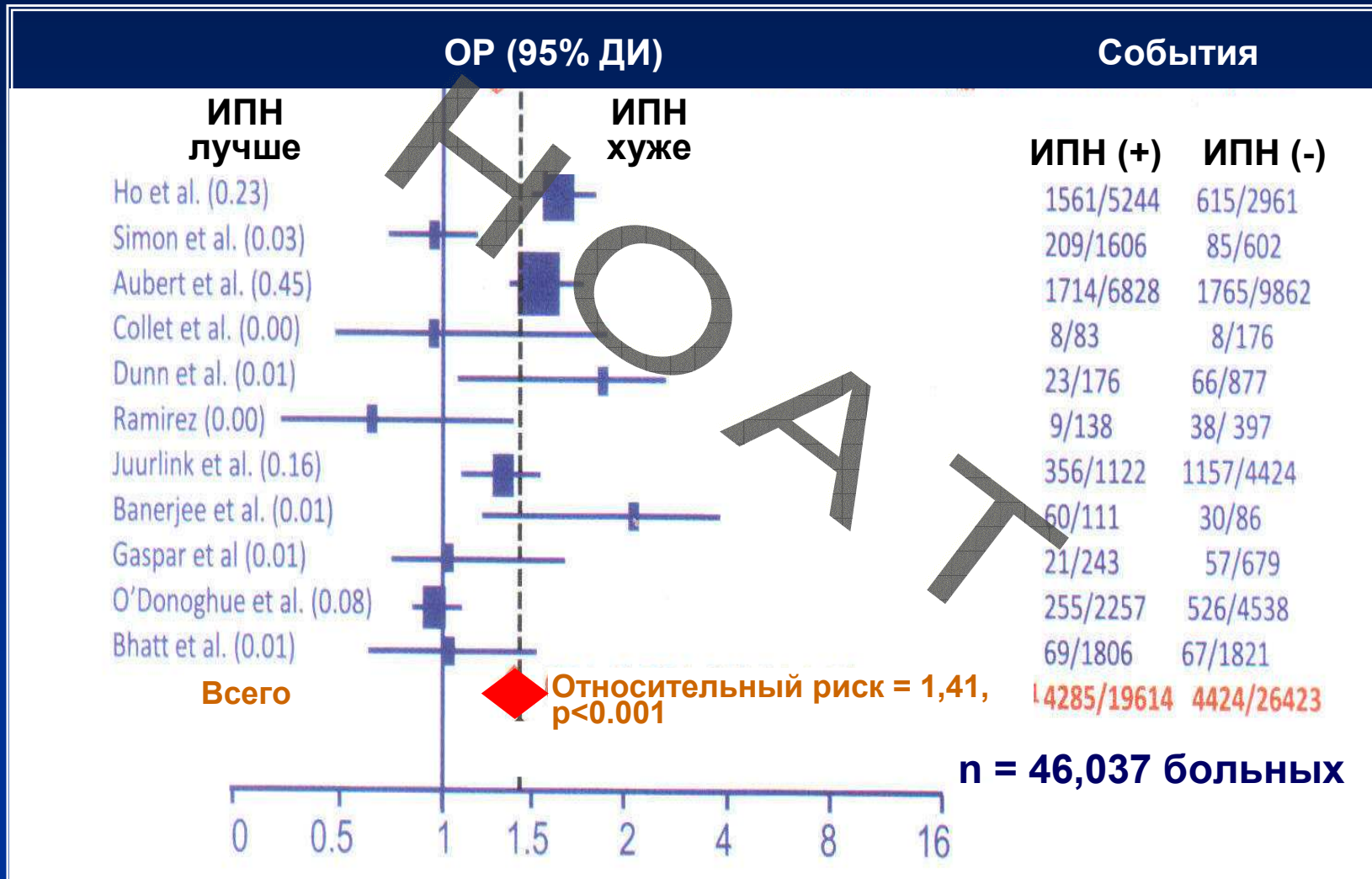
Нарушение реакции на клопидогрел – причина недостаточной эффективности терапии



Генетические факторы (CYP2C19*2, ...)
 Лекарственные взаимодействия (ИПП, ...)
 Другие средовые факторы

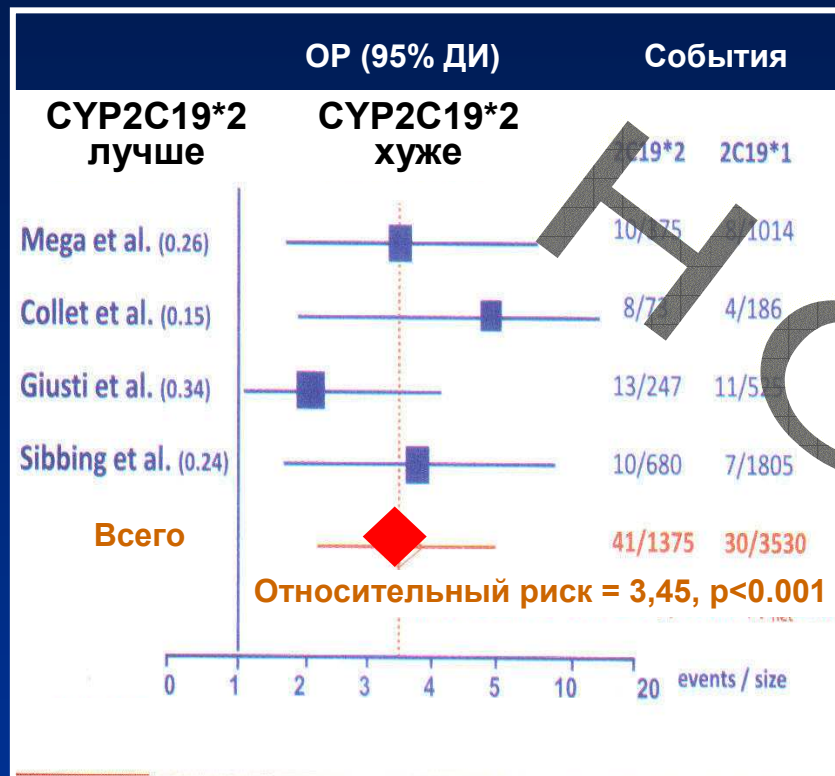


Терапия ИПП и развитие с-сосудистых событий (смерть, ИМ, инсульт) у больных, получающих клопидогрел: метаанализ Hulot et al. 2010 г.



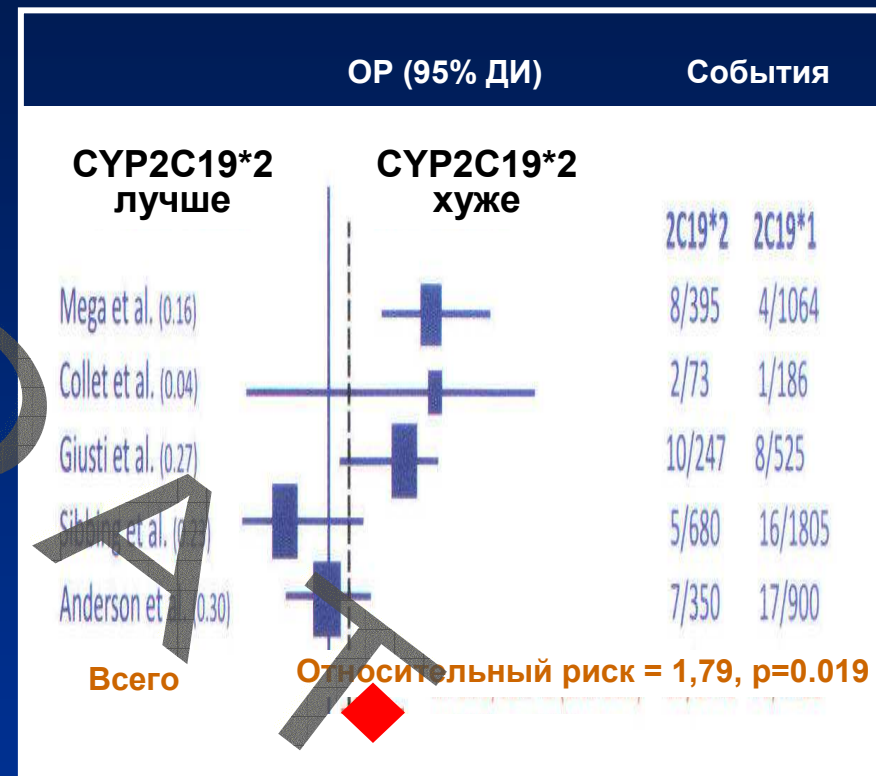
Влияние носительства аллелей низкой активности CYP2C19*2 на исходы лечения клопидогрелом (метаанализ Hulot et al. 2010 г)

Тромбоз стента



n = 4,905 больных

Смерть



n = 6,225 больных

- В большинстве случаев тромбозы стента были подострыми и возникали в течение первых 30 дней после ЧКВ.
- ОР тромбоза стента:
 - для гетерозигот *1/*2 = 3,34 (ДИ 1,8 – 5,9),
 - для гомозигот *2/*2 = 4,68 (ДИ 1,6 – 14,1).

➤ У больных, получающих клопидогрел, носительство аллельных вариантов CYP2C19* со сниженной функциональной активностью ассоциируется с уменьшением содержания активного метаболита препарата, меньшим подавлением функции тромбоцитов и более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, включая тромбозы стентов...

Частота генотипов CYP2C19* в различных популяциях

Метаболизм клопидогрела	Европеоиды	Негроиды	Монголоиды
Активный метаболизм CYP2C19*1/*1	74%	66%	38%
Сниженный метаболизм CYP2C19*1/*2 или *1/*3	26%	29%	50%
Плохой метаболизм# CYP2C19*2/*2 ; *2/*3 или *3/*3	2%	4%	14%

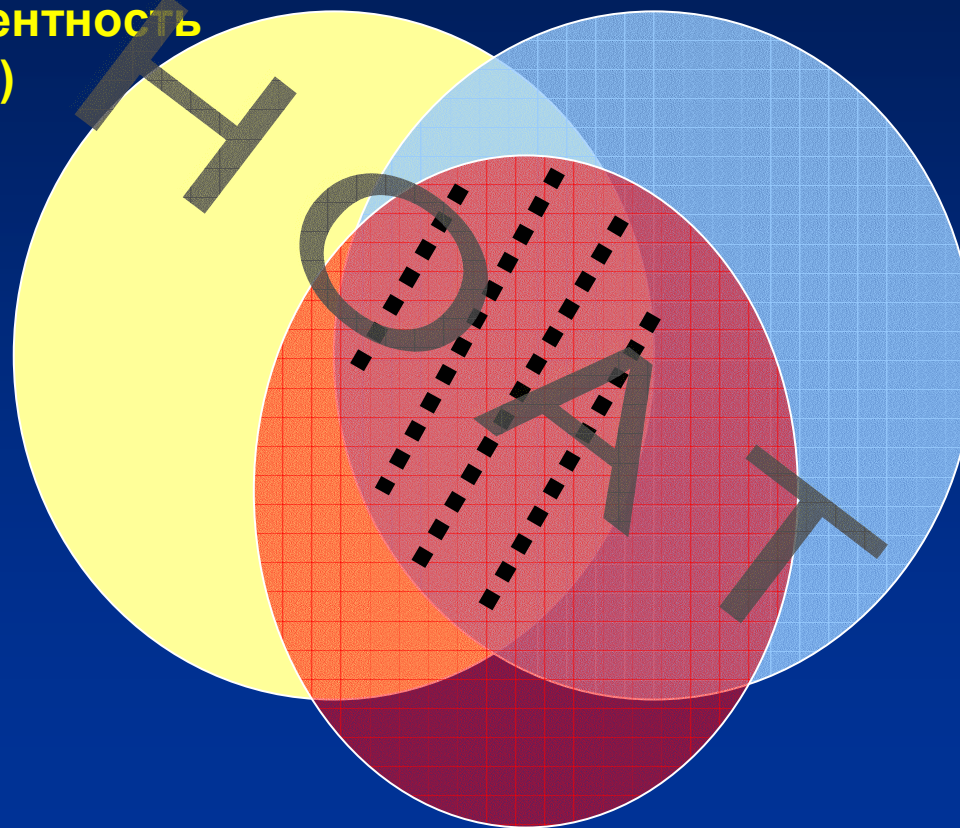
Другие аллели низкой активности (*4,*5,*6,*7,*8) встречаются значительно реже

Данные из обновленной брошюры препарата *PLAVIX*, май 2009

Резистентность к клопидогрелу

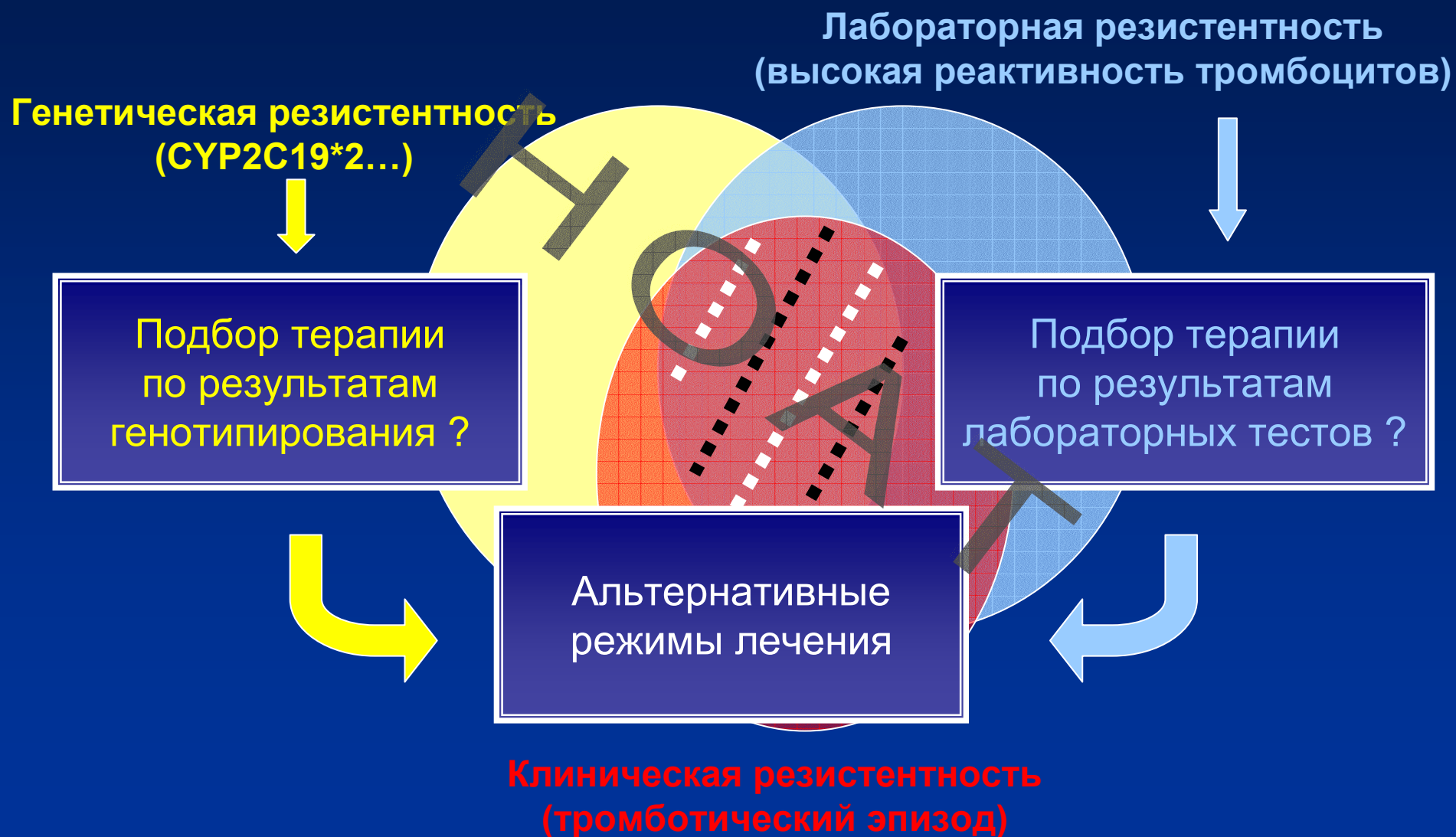
Лабораторная резистентность
(высокая реактивность тромбоцитов)

Генетическая резистентность
(CYP2C19*2...)



Клиническая резистентность
(тромботический эпизод)

Резистентность к клопидогрелу



Предупреждение о безопасном использовании клопидогрела¹

ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert:
Approaches to the FDA "Boxed Warning"

- В настоящее время существуют возможность выявления больных, плохо отвечающих на клопидогрел, с помощью **генотипирования (CYP2C19*)** или различных лабораторных тестов.
- Целесообразность применения функционального или генетического тестирования для индивидуального подбора или коррекции антиагрегантной терапии пока не определена.
- С практической точки зрения, разумно выполнять **предварительное генотипирование** у больных, подвергаемых плановым процедурам ЧКВ высокого риска (например, при сложной коронарной анатомии или многососудистом поражении).
- У больных, идентифицированных как «плохие метаболизаторы» клопидогрела, целесообразно использовать **альтернативные режимы его дозирования <150 мг/сут>**, либо применять препараты, действие которых является более стабильным и предсказуемым (prasugrel).

¹ мнение экспертов Американской Ассоциации сердца и Коллегии кардиологов. 2010 г

Больной Е., 58 лет

- Распространенный атеросклероз с поражением аорты, коронарных, б/ц, периферических артерий. ПИКС (ИМ в 2004, 2009 гг). Нарушение углеводного обмена.
- КАГ (окклюзия ОА, ПКА, пролонгированный проксимальный стеноз ПНА) ⇒ ЧКВ со стентированием (два стента Cyrpher) единственной проходимой ПНА в марте 2010 г;
- Антитромбоцитарная терапия после ЧКВ:
Ацетилсалициловая кислота (кардиомагнил) 150 мг/сутки, клопидогрел 150 мг/сутки в течение 2 месяцев после ЧКВ, затем – 75 мг/сутки

Больной Е., 58 лет

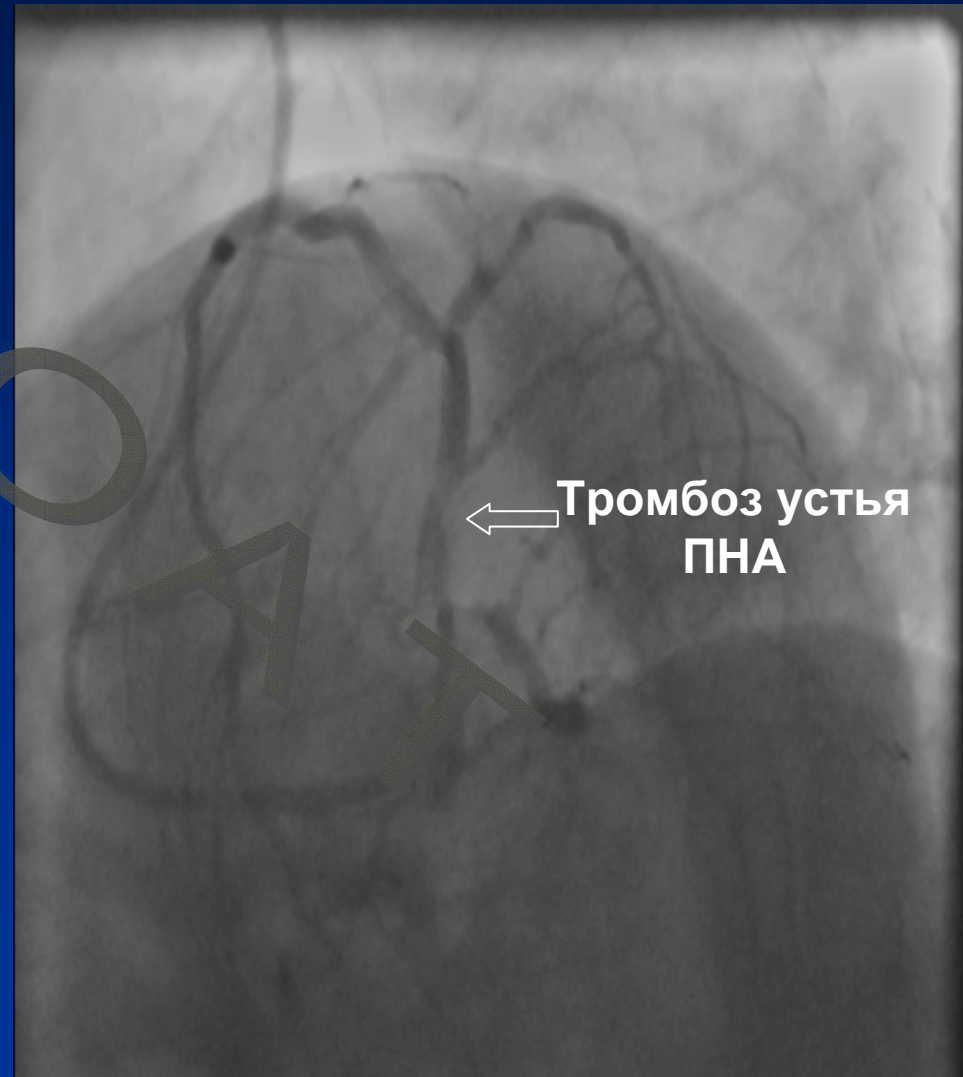
Июнь 2010 г

2 месяца после ЧКВ

Высокий риск:

- Клиника ОКС в течение 24 часов
- Нарушения проводимости: переходящая полная БЛНПГ
- Депрессия сегмента ST V1-V6 до 3 мм вне БЛНПГ

Экстренная КАГ:



Больной Е, 58 лет

Экстренное ЧКВ на фоне дополнительной нагрузочной дозы АСК (300 мг), клопидогрела (300 мг), введения блокаторов ГП IIb/IIIa и НФГ

После ЧКВ: АСК 300 мг/сутки, клопидогрел 150 мг/сутки, клексан 160 мг/сут (в течение 5 дней)

Рецидивирование клиники ОКС, потребовавшее возобновления антикоагулянтной терапии

Генотипирование: **гомозиготное носительство CYP2C19 *2/*2**

Замена клопидогрела на прасугрел в дозе 10 мг/сутки

Отсутствие рецидивирования ОКС в течение 5 месяцев

Действующие рекомендации по анти тромботической терапии различных проявлений атеротромбоза (в т.ч. – у стабильных больных)

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

8-е обновление консенсуса по анти тромботической и фибринолитической терапии Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки (АССР), 2008 г

The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at: http://chestjournal.org/cgi/content/abstract/133/6_suppl/776S

CHEST is the official journal of the American College of Chest Physicians. It has been published monthly since 1935. Copyright by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Road, Northbrook, IL 60062. All rights reserved. No part of this article may be reproduced or distributed without the prior written permission of the copyright holder (<http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml>). ISSN: 0012-3467

Всероссийское научное общество кардиологов
Национальное общество по атеротромбозу

НОАТ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ

Анти тромботическая терапия
у больных со стабильными
проявлениями атеротромбоза

Российские рекомендации
2009 г

Разработано Комитетом экспертов
Всероссийского научного общества кардиологов
и Национального общества по атеротромбозу



European Heart Journal

ESC/EACTS GUIDELINES



Рекомендации по реваскуляризации миокарда, ЕКО 2010 г -

Guidelines on myocardial revascularization

The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

CURRENT OASIS 7: сравнение эффективности различных доз АСК и клопидогрела при инвазивном лечении ОКС

25.086 больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST
Ангиография с предполагаемым ЧКВ < 72 часов

Рандомизация 2x2:

АСК стандартная доза Клопидогрел стандартная доза	АСК стандартная доза Клопидогрел высокая доза
АСК высокая доза Клопидогрел стандартная доза	АСК высокая доза Клопидогрел высокая доза

Исходы за 30 дней:

- Эффективность: С-с смерть, ИМ, инсульт;
- Безопасность: крупные кровотечения.

АСК:

Стандартная доза: ≥ 300 мг в 1-й день, затем 75-100 мг/сут постоянно.

Высокая доза: ≥ 300 мг в 1-й день, затем 300-325 мг/сут постоянно.

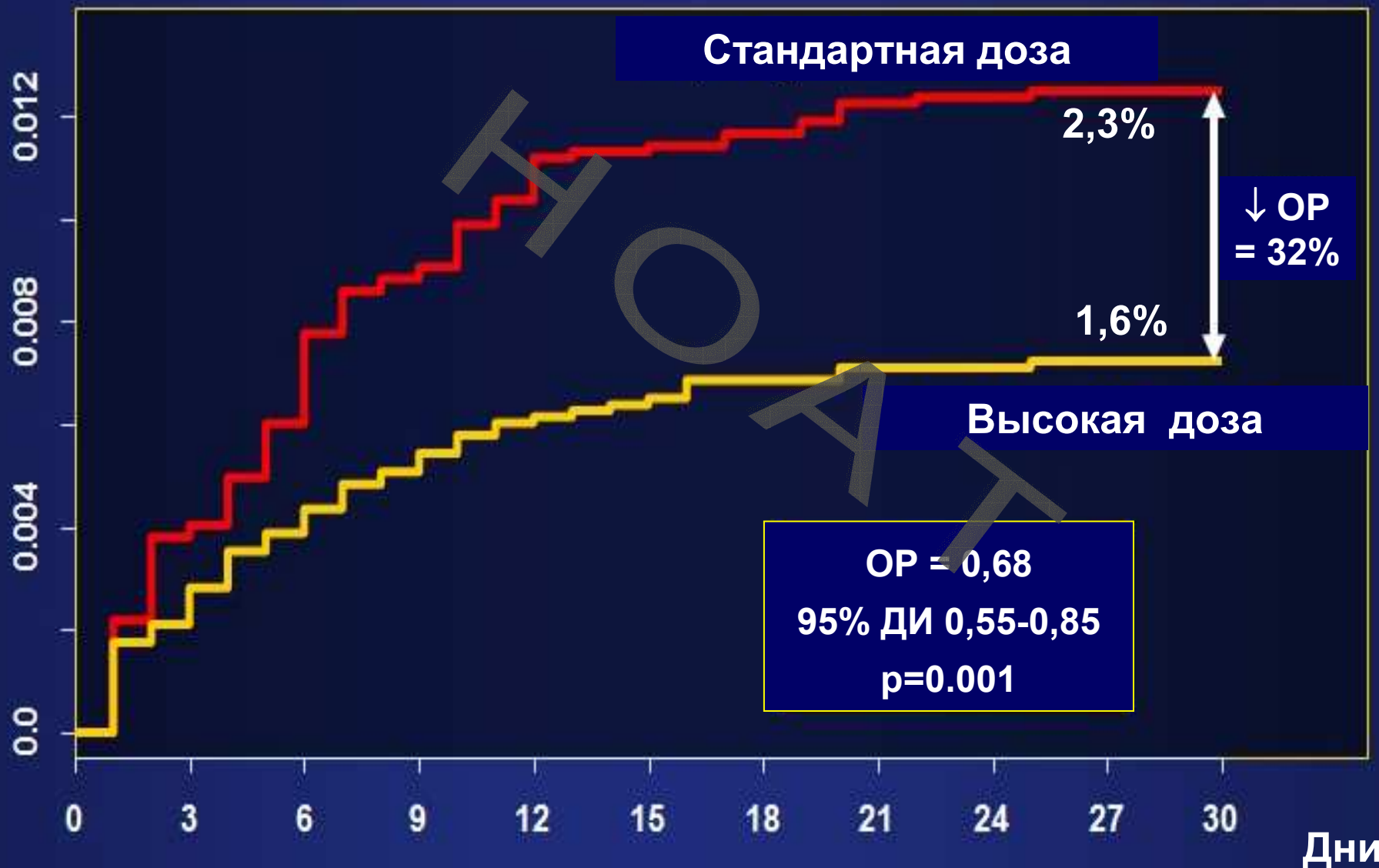
Клопидогрел:

Стандартная доза: 300 мг в 1-й день, затем 75 мг/сут постоянно.

Высокая доза: 600 мг в 1-й день, затем 150 мг/сут – 7 дней, затем 75 мг/сут постоянно.

Доза клопидогрела и тромбоз стента

Суммарная частота тромбоза стента за 30 дней (CURRENT OASIS 7)



CURRENT OASIS 7 – сравнение доз клопидогрела

	Высокая доза	Стандартная доза	ОР	95% ДИ	р
Смерть / ИМ / инсульт, %					
ЧКВ (n=17263)	3,9	4,5	0,85	0,74-0,99	.04
Без ЧКВ (n=7823)	4,9	4,3	1,14	0,96-1,44	.22
Кровотечения, %					
TIMI крупные ¹	1,7	1,3	1,26	0,85-1,40	.03
CURRENT крупные ²	2,5	2,0	1,24	1,07-1,54	.01
Трансфузии ≥ 2 ед. эр. массы	2,2	1,7	1,24	1,05-1,46	.01

1 – смертельные / внутричерепные / ↓ Hb ≥ 5 г/дл

2 - смертельные / внутричерепные / ↓ Hb ≥ 5 г/дл / вызывающие нестабильность гемодинамики / требующие гемотрансфузии



Предупреждение о возможном взаимодействии клопидогрела и ИПН

- ИПН применяются для предотвращения / лечения изжоги и язв желудка. К этой группе препаратов относятся омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол.

...

- Имеющиеся на сегодняшний момент данные свидетельствуют о существенном взаимодействии, которое может происходить между представителями ИПН и клопидогрелем, вследствие чего эффективность последнего снижается.

...

- При отсутствии абсолютных показаний одновременное использование ИПН и клопидогрела не целесообразно.

Предупреждение о возможном взаимодействии клопидогрела и ИПН

- Следует избегать одновременного использования **омепразола** и клопидогрела из-за влияния на уровень активного метаболита последнего и его противосвертывающую активность.
- Другими лекарствами, применения которых вместе с клопидогрелем следует избегать из-за возможного аналогичного взаимодействия, являются: **эзомепразол, циметидин, флуконазол (дифлюкан), кетоконазол (низорал) ... и тиклопидин.**
- В настоящее время FDA не располагает достаточной информацией для формулирования конкретных рекомендаций по взаимодействию клопидогрела с ИПН, отличными от омепразола и эзомепразола.
- Пациенты, которые принимают клопидогрел и нуждаются в противокислотной терапии, могут использовать антациды и большинство средств, уменьшающих продукцию кислоты (Ранитидин, Фамотидин и Низатидин), поскольку ... эти средства не будут препятствовать противосвертывающей активности клопидогрела. Циметидин однако использоваться не должен, поскольку также является ингибитором активности CYP2C19.