

# Тромбозы в кардиологии: как выбрать оптимальную анти тромботическую терапию?

## Больной с острым коронарным синдромом

д.м.н. И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии  
ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Октябрь 2012

# Формы острого коронарного синдрома

Недавние симптомы ишемии миокарда



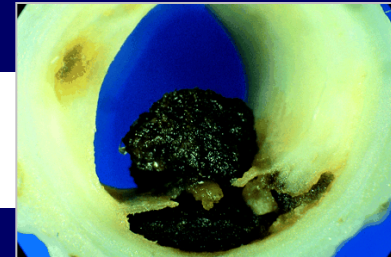
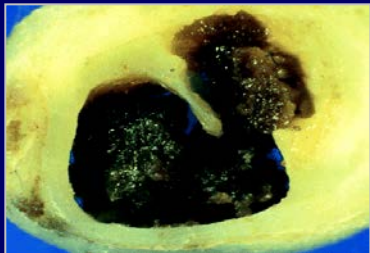
Острый коронарный синдром



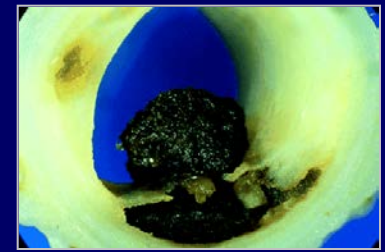
↑ ST >20 мин



Нет стойкого ↑ ST



# Патогенетическое лечение ОКС без стойких $\uparrow$ ST



## Антиагреганты

- Ацетилсалициловая кислота
- + Блокатор  $2P\Upsilon_{12}$  рецепторов:
  - клопидогрел
  - тикагрелор
  - прасугрел (только если стент)
- ± Блокатор ГП IIb/IIIa  
(во время ЧКВ при признаках  
в/коронарного тромбоза)

## Антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин в/в
- Низкомолекулярные гепарины п/к
- Фондапаринукс п/к
- Бивалирудин в/в  
(планируемый инвазивный подход)

**Реваскуляризация миокарда**

# Лечение ОКС без ↑ ST в 2012 году: антиагреганты

## Рекомендации Европейского кардиологического общества

| Рекомендация  | Класс |
|---|-------|
| Аспирин в дозе 150-300 мг → 75-100 мг в сутки всем больным без противопоказаний вне зависимости от стратегии лечения  | I A   |
| Ингибитор P2Y <sub>12</sub> рецептора тромбоцитов в добавление к аспирину как только станет возможно и на протяжении 12 месяцев, если нет противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечения                          | I A   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• тикагрелор у всех больных с умеренным и высоким риском ишемических осложнений вне зависимости от первоначальной стратегии лечения, в т. ч. у уже получающих клопидогрел</li> </ul> | I B   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• прасугрел у не получающих ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецептора, если будет выполняться ЧКВ и нет высокого риска угрожающих жизни кровотечений и других противопоказаний</li> </ul> | I B   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• клопидогрел в дозе 300 мг → 75 мг в сутки у больных, которые не могут получать тикагрелор или прасугрел</li> </ul>   | I A   |
| в нагрузочной дозе 600 мг (или 300 мг у уже получивших 300) при инвазивной стратегии, когда нельзя выбрать тикагрелор или прасугрел   | I B   |
| в течение 7 суток после ЧКВ у больных без высокого риска кровотечений возможна доза 150 мг  | IIa B |

# Лечение ОКС без ↑ ST в 2012 году: антикоагулянты

## Рекомендации Европейского кардиологического общества

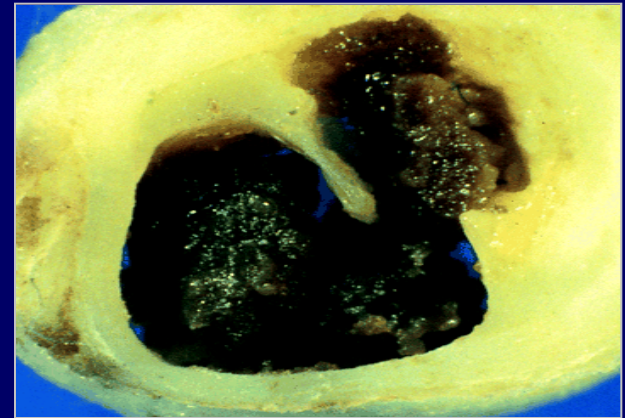
| Рекомендация   | Класс        |
|--|--------------|
| <b>Антикоагулянты</b> всем больным в добавление к антиагрегантам   | <b>I A</b>   |
| Выбор антикоагулянта на основании риска ишемии и кровотечений, а также профиля эффективности и безопасности конкретного препарата  | <b>I C</b>   |
| Рекомендуется <b>фондапаринукс</b> как имеющий наиболее благоприятное соотношение эффективности и безопасности   | <b>I A</b>   |
| если используется фондапаринукс, во время ЧКВ необходимо добавить внутривенный болюс НФ гепарина (85 МЕ/кг или 60 МЕ/кг при применении блокаторов ГП IIb/IIIa, с учетом ABC) | <b>I B</b>   |
| <b>Эноксапарин</b> рекомендуется в случаях, когда не доступен фондапаринукс  | <b>I B</b>   |
| <b>НФ гепарин или другие рекомендованные НМ гепарины</b> рассматриваются когда не доступны фондапаринукс и эноксапарин   | <b>I C</b>   |
| НФ предлагается выбрать при клиренсе креатинина <20-30 мл/мин  | <b>I C</b>   |
| Не рекомендуется переходить с одного препарата гепарина на другой (НФ гепарин и НМ гепарин)  | <b>III B</b> |

# Антикоагулянты при ОКС без ↑ ST

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>НФ гепарин</b>    | <ul style="list-style-type: none"><li>+ Наиболее “привычен” и доступен</li><li>+ Наиболее управляем, есть антидот</li><li>+ Допускает гибкие сроки применения (2-8 суток)</li><li>- Неудобной режим дозирования</li><li>- Менее эффективен</li><li>- Возможна иммунная тромбоцитопения</li></ul>  |
| <b>Эноксапарин</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>+ Эффективнее НФ гепарина (особенно у больных высокого риска)</li><li>+ Хорошо изучен при выполнении ЧКВ</li><li>+ Допускает гибкие сроки применения (2-8 суток)</li><li>- Дозируется по массе тела, введение 2 раза в сутки</li><li>- Дает несколько больше кровотечений, чем НФ гепарин</li><li>- Нежелателен переход с НФ гепарина и наоборот</li><li>- Сомнителен при клиренсе креатинина &lt;30</li><li>- Нежелателен за 24 часа до коронарного шунтирования</li><li>- Не исключена иммунная тромбоцитопения</li></ul> |
| <b>Фондапаринукс</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>+ По эффективности сопоставим с эноксапарином</li><li>+ Безопаснее эноксапарина (особенно при клиренсе креатинина &lt;60)</li><li>+ Фиксированная доза, введение 1 раз в сутки</li><li>+ Хорошо сочетается с НФ гепарином</li><li>+ Иммунная тромбоцитопения крайне маловероятна</li><li>- Должен вводиться вплоть до дня 8</li><li>- Противопоказан при клиренсе креатинина &lt;20</li><li>- Нежелателен за 24 часа до коронарного шунтирования</li><li>- Не имеет антидота</li></ul>                                      |

# Патогенетическое лечение ОКС с $\uparrow$ ST

Реперфузионное лечение



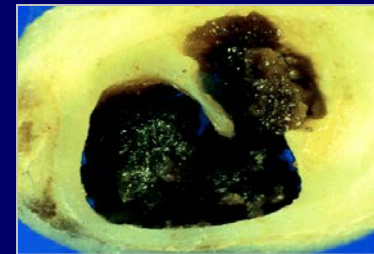
## Антиагреганты

- Ацетилсалициловая кислота
- + Блокатор  $2P\Upsilon_{12}$  рецепторов
  - клопидогрел
  - тикагрелор (первичное ЧКВ)
  - прасугрел (первичное ЧКВ)
- ± Блокаторы ГП IIb/IIIa  
(только при ЧКВ)

## Антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин в/в
- Низкомолекулярные гепарины п/к
- Фондапаринукс п/к
- Бивалирудин в/в (первичное ЧКВ)

# Подходы к ведению больных ОКС с ↑ ST



## Реперфузионное лечение

### 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)



# Медикаментозная реканализация коронарной артерии при ОКС с $\uparrow$ ST

| Фибринолитик                   | Доза                          | Польза/ риск   |
|--------------------------------|-------------------------------|--|
| Стрептокиназа                  | В/в 1,5 млн.<br>за 30-60 мин  |  |
| Алтеплаза                      | В/в 90 мин,<br>доза по весу   | > стрептокиназы, но<br>> внутричерепных<br>кровоотечений |
| Тенектеплаза                   | В/в 5-10 сек,<br>доза по весу | = алтеплазе и<br>< крупных внечерепных<br>кровоотечений  |
| Проурокиназа<br>рекомбинантная | В/в 60 мин                    | приемлемые   |

# Тромболитическая терапия при ОКС с ↑ ST

Аспирин (150)160-325 (500) мг +  
клопидогрел 300 мг если  $\leq 75$  лет, 75 мг если  $>75$  лет



Стрептокиназа

- сочетание с п/к фондапаринуксом или эноксапарином вплоть до 8 суток

Алтеплаза

- сочетание с п/к эноксапарином вплоть до 8 суток

Тенектеплаза

- сочетание с п/к эноксапарином вплоть до 8 суток

Проурокиназа  
рекомбинантная  
“Пуролаза”

# Тромболитическая терапия при ОКС с ↑ ST

Ацетилсалициловая кислота (150)160-325 мг +  
клопидогрел 300 мг если ≤75 лет, 75 мг если >75 лет



|  |  |
|--|--|
| Стрептокиназа                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• возможно применение без антикоагулянтов</li><li>• возможно сочетание с в/в инфузией НФГ 24-48 ч</li><li>• эффективнее сочетание с п/к фондапаринуксом или эноксапарином вплоть до 8 суток*</li></ul> |
| Алтеплаза                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• сочетание с в/в инфузией НФГ 24-48 ч</li><li>• эффективнее сочетание с п/к эноксапарином вплоть до 8 суток*</li></ul>  |
| Тенектеплаза                           | <ul style="list-style-type: none"><li>• сочетание с в/в инфузией НФГ 24-48 ч</li><li>• эффективнее сочетание с п/к эноксапарином вплоть до 8 суток*</li></ul>  |
| Проурокиназа рекомбинантная “Пуролаза” | <ul style="list-style-type: none"><li>• сочетание с в/в инфузией НФГ 24-48 ч</li></ul>   |

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

# Антитромботическое лечение при ЧКВ после тромболитической терапии у больных ОКС со стойкими ↑ ST на ЭКГ

- Продолжить аспирин
- Клопидогрел (нагрузочная доза):
  - в 1-е сутки после тромболизиса не более 300 мг
  - на 2-е сутки после тромболизиса:
    - стрептокиназа → в совокупности не более 300 мг
    - фибриноспецифичный → в совокупности 600 мг
  - с 3-х суток после тромболизиса: в совокупности 600 мг
- Блокатор ГП IIb/IIIa (непосредственно до/во время процедуры с признаками выраженного внутрикоронарного тромбоза) (?)
- Антикоагулянт (продолжить начатый):
  - НФ гепарин
  - эноксапарин
  - фондапаринукс

# ЧКВ 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:</li><li>• только 1 подкожная инъекция до процедуры: внутривенный болюс 0,3 мг/кг</li><li>• больше 12 ч после подкожной инъекции: стандартный НФ гепарин, бивалирудин или эноксапарин внутривенно болюсом 0,5-0,75 мг/кг</li></ul> |
| Фондапаринукс               | <ul style="list-style-type: none"><li>• во время процедуры внутривенные болюсы во время процедуры НФ гепарина под контролем АВС (начальный болюс 85 ЕД/кг или 60 ЕД/кг с БГП IIb/IIIa)</li></ul>   |



Отмена антикоагулянта после не осложненной процедуры

# Антитромботическое сопровождение первичного ЧКВ Рекомендации Европейского кардиологического общества (2012)

Антиагреганты

ОКС со стойкими ↑ ST

Антикоагулянты

Аспирин 150-300 мг → 75-100 × 1 [I B]

+

Прасугрел 60 мг → 10 (у некоторых 5) × 1 [I B]

или

Тикагрелор 180 мг → 90 × 2 [I B]

или

Клопидогрел\* 600 мг → 75 × 1\*\* [I C]

+

Блокаторы ГП IIb/IIIa: абциксимаб [A],  
тирофибан [B] или эптифибатид [B]

- (1) во время ЧКВ с признаками выраженного в/коронарного тромбоза, slow/no-reflow или тромботических осложнениях (bailout) [IIa C]
- (2) рутинно в добавление к НФГ [IIb B]
- (3) заранее (при транспортировке) у больных высокого риска [IIb B]

Бивалирудин

(с bailout БГП IIb/IIIa) [I B]

вместо сочетания НФГ с БГП IIb/IIIa

или

Эноксапарин [IIb B]

или

НФГ\*\*\* [I C]

\* если прасугрел и тикагрелор не доступны или противопоказаны

\*\* возможность использования 150 мг × 1 на 2-7 сутки после стентирования не рассматривается

\*\*\* если не используется бивалирудин или НФГ

# Антитромботическое лечение ОКС с ↑ ST

Ацетилсалициловая кислота: (150)160-325 (500) разжевать (в/венно)



Нет реперфузионного лечения



- + Клопидогрел 75 мг (иногда предлагают 1<sup>ю</sup> дозу 300, если ≤75 лет)
- + Антикоагулянты вплоть до 8 суток:\*
- фондапаринукс (также как при фибринолитической терапии)

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

# Острый коронарный синдром на фоне использования антагонистов витамина К

МНО <1,5



Стандартные дозы  
парентеральных  
антикоагулянтов

МНО 1,5-1,9



Половина дозы  
парентеральных  
антикоагулянтов ?

МНО  $\geq 2$



Не использовать  
парентеральные  
антикоагулянты



# Длительное антитромботическое лечение ОКС без ↑ ST

## Голометаллический стент

### Неинвазивное лечение

- Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162) неопределенно долго

+ Блокатор 2PY<sub>12</sub> рецепторов  
идеально до 1 года (США), 1 год (Европа)

### Стент, выделяющий лекарства

- Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162) неопределенно долго

(США: в первый месяц возможно 162-325 мг/сутки)\*  
+ Блокатор 2PY<sub>12</sub> рецепторов  
идеально/минимум 1 год (США), 1 год (Европа)

- Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162) неопределенно долго

(США: в первые 3-6 месяцев возможно 162-325 мг/сутки)\*  
+ Блокатор 2PY<sub>12</sub> рецепторов  
как минимум 1 год

\* если нет высокого риска кровотечений; с 2011 рекомендуют 81 мг/сут [IIa B]

# Длительное антитромботическое лечение ОКС с ↑ ST

Тромболизис,  
нет реперфузионного лечения

• Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162)  
неопределенно долго

+ Клопидогрел 75  
как минимум 1 мес  
и вплоть до 1 года

Голометаллический стент

• Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162)  
неопределенно долго  
(ранее в США: в первый  
месяц возможно  
162-325 мг/сутки)\*

+ Клопидогрел 75  
или тикагрелор 90 x2  
или prasugrel 10  
строго не менее 1 мес  
и вплоть до 1 года  
(Европа) - как  
минимум 1 год (США)

Стент, выделяющий лекарства

• Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162)  
неопределенно долго  
(ранее в США в первые  
3-6 месяцев возможно  
162-325 мг/сутки)\*

+ Клопидогрел 75  
или тикагрелор 90x2  
или prasugrel 10  
строго не менее 6 мес  
и вплоть до 1 года  
(Европа) - как  
минимум 1 год (США)

\* если нет высокого риска кровотечений; с 2011 рекомендуют 81 мг/сут [IIa B]

# Вторичная профилактика острого коронарного синдрома

Наиболее эффективно, но больше кровотечений

- Аспирин 75-100 x1 + клопидогрел 75 x1 или прасугрел 10 x1 \*  
или тикагрелор 90 x2\* (\* если показаны; эффективнее, но чаще кровотечения)



# Вторичная профилактика острого коронарного синдрома

Наиболее эффективно, но больше кровотечений

- Аспирин 75-100 x1 + клопидогрел 75 x1 или prasugrel 10 x1 \*  
или тикагрелор 90 x2\* (\* если показаны; эффективнее, но чаще кровотечения)

или

- Антагонисты витамина К с МНО 2-2,5 + аспирин 75 x1

или

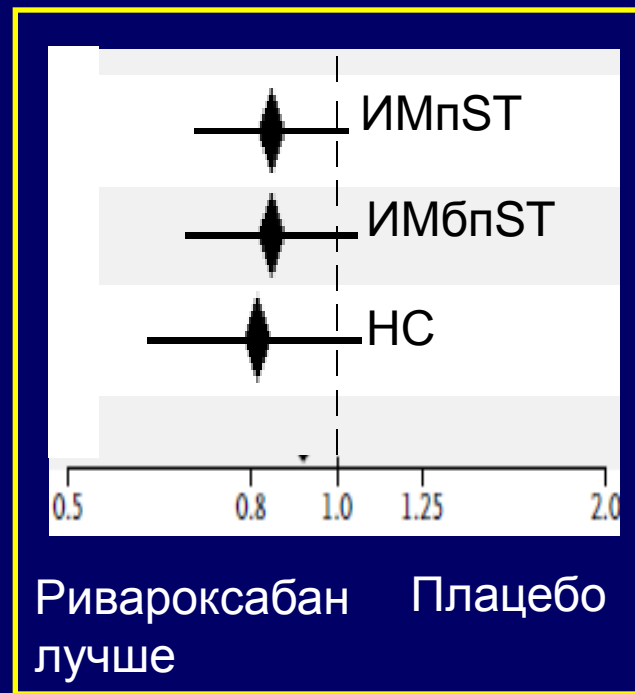
- Антагонисты витамина К с МНО 2,5-3,5

# Ривароксабан после ОКС (в среднем через 4,7 суток) Исследование ATLAS-TIMI 51 (n=15 526)

На фоне приема аспирина (98%)  
и тиенопиридина (93%)

Сосудистая смерть,  
ИМ или инсульт →

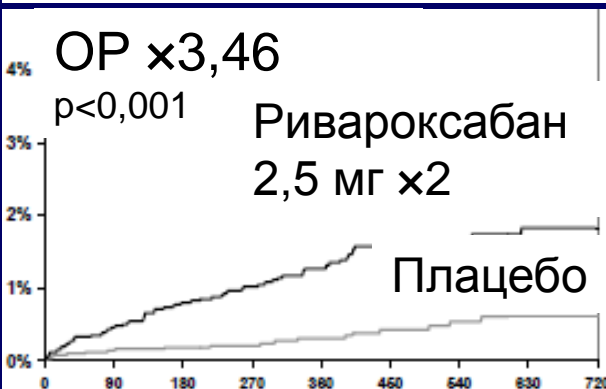
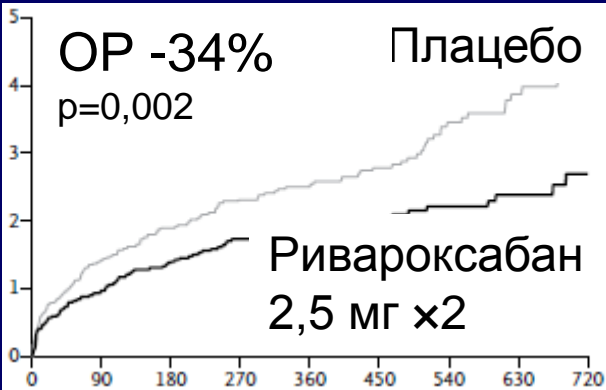
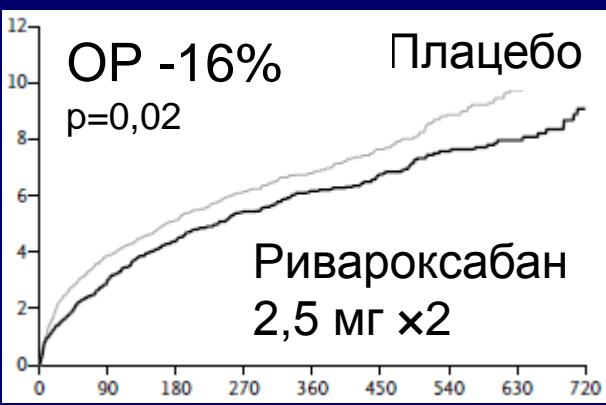
Сосудистая смерть



Ривароксабан    Плацебо  
лучше

Крупное  
кровотечение,  
не связанное  
с операцией КШ

ОР внутримозгового  
кровотечения ×2,83



# Вторичная профилактика острого коронарного синдрома

Наиболее эффективно, но больше кровотечений

- Аспирин 75-100 x1 + клопидогрел 75 x1 или prasugrel 10 x1 \*  
или тикагрелор 90 x2\* (\* если показаны; эффективнее, но чаще кровотечения)

или

- Антагонисты витамина К с МНО 2-2,5 + аспирин 75 x1

или

- Антагонисты витамина К с МНО 2,5-3,5

Менее эффективно, но меньше риск кровотечений

- Аспирин 75-100 x1

или

- Клопидогрел 75 x1

или

- Антагонисты витамина К с МНО 2-3

# Антагонисты витамина К – препараты

## Антагонисты витамина К

### Производные монокумарина

### Производные индандиона

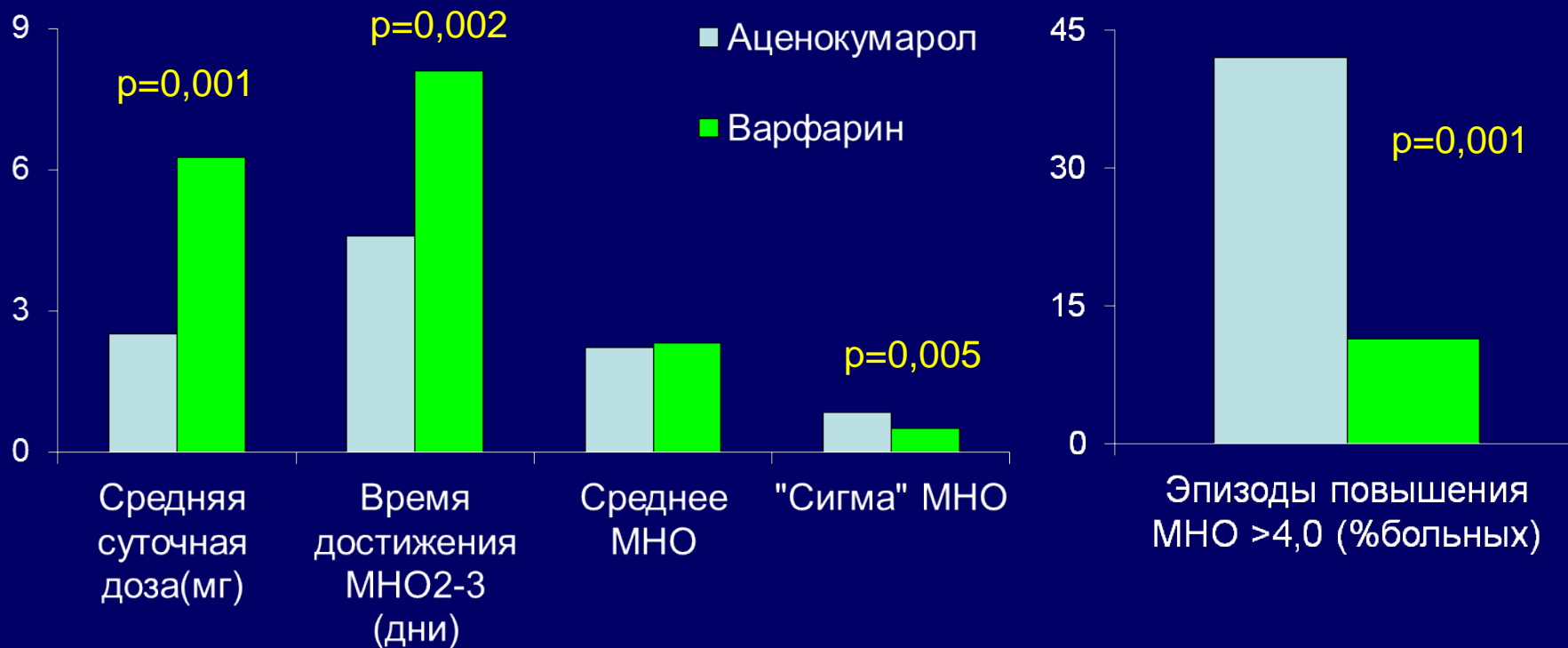
- Варфарин (*Варфарин никомед и другие*) →  $T_{1/2} \approx 40$  час
- Аценокумарол (*Синкумар*) →  $T_{1/2}$  9 час
- Фенкрокумон (*Маркумар*) [нет в РФ] →  $T_{1/2}$  5,5 суток

Флуиндион (*Превискан*) [нет в РФ] →  $T_{1/2}$  31 час

**Фениндион** (*Фенилин*) →  $T_{1/2} \approx 5$  час



# Сравнение варфарина (n=35) и аценокумарола (n=100)



# Клинические последствия смены препарата варфарина у больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий

## Ретроспективный анализ базы данных страховых компаний в США (n=37 756)

### Геморрагические осложнения

### Тромботические осложнения

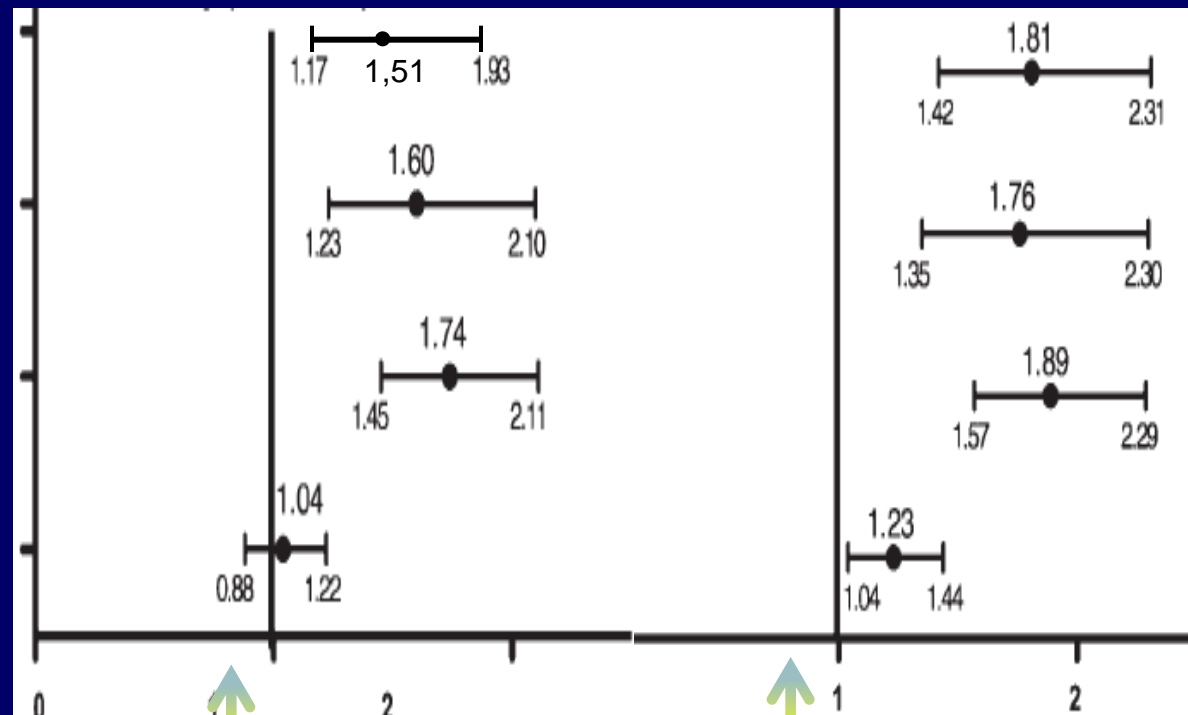
особенно для больных с сопутствующими заболеваниями (индекс Charison  $\geq 3$ )

Оригинальный → генерик

Генерик → оригинальный

Генерик → генерик

Один генерик без перехода



Только оригинальный препарат (сравнение)

# Риск не смертельных и смертельных кровотечений у выписанных из стационара больных с ФП по данным национального регистра в Дании (n=82 854)

Выписанные препараты:

только варфарин → → → →

только аспирин

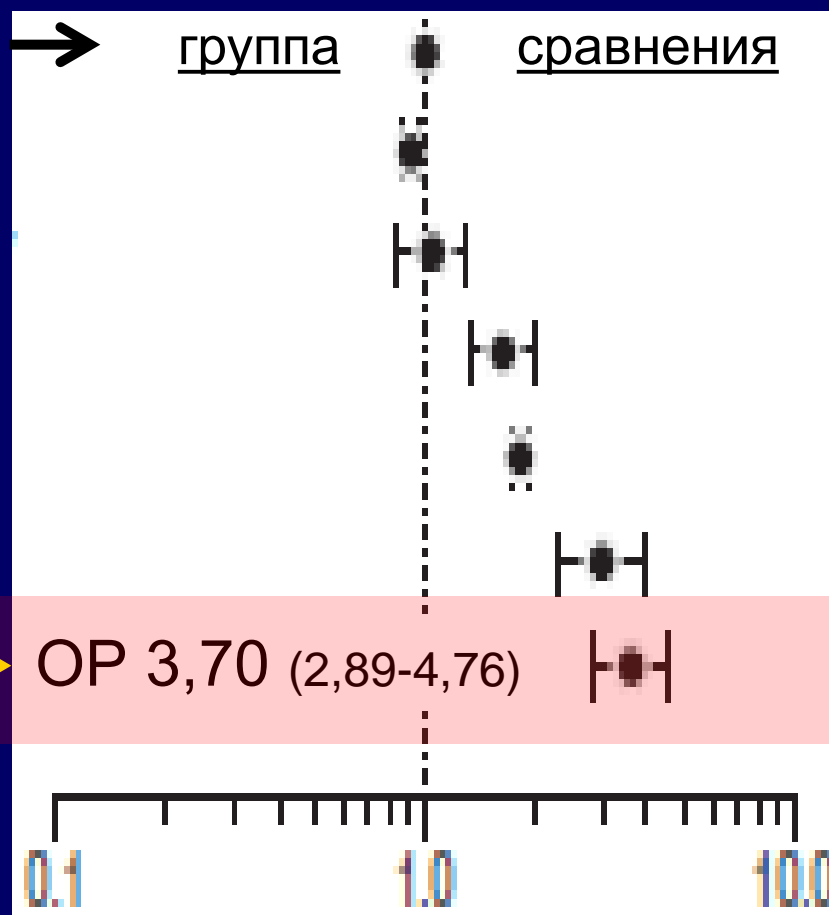
только клопидогрел

аспирин + клопидогрел

варфарин + аспирин

варфарин + клопидогрел

тройная терапия →



## Сочетание аспирина, клопидогрела и антагонистов витамина К

- **использовать максимально короткое время**
- применять минимальные эффективные дозы аспирина (75-80 мг/сутки)
- поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона (2,0-2,5)
- возможно, более частый контроль МНО
- использовать ингибиторы протонного насоса

# Антитромботическое лечение после коронарного стентирования у нуждающихся в антикоагулянтах

## Острый коронарный синдром

### Низкий и средний риск кровотечений

| Тип стента             | Подход  |
|------------------------|---|
| • голометаллический    | <b>6 месяцев*</b> : варфарин (МНО 2-2,5) + аспирин 75-100 + клопидогрел 75 + ИПН  |
| • выделяющий лекарства | <b>До 12 месяцев</b> : варфарин (МНО 2-2,5) + клопидогрел 75 <u>или</u> аспирин 75-100 с ИПН<br><b>Всю жизнь</b> : варфарин (МНО 2-3) |

\* и дольше у отдельных больных с низким риском кровотечений

# Антитромботическое лечение после коронарного стентирования у нуждающихся в антикоагулянтах

## Острый коронарный синдром

### Высокий риск кровотечений

| Тип стента   | Подход  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• голометаллический</li></ul>                            | <b>4 недели:</b> варфарин (МНО 2-2,5) + аспирин 75-100 + клопидогрел 75 + ИПН   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• выделяющий лекарства использовать не следует</li></ul> | <b>До 12 месяцев:</b> варфарин (МНО 2-2,5) + клопидогрел 75 <u>или</u> аспирин 75-100 с ИПН<br><b>Всю жизнь:</b> варфарин (МНО 2-3) |

# Новые пероральные антикоагулянты при сочетании фибрилляции предсердий и ОКС

- **Не изучены** (в том числе в сочетании с ЧКВ, тромболитиками)
- Разумно через 12-24 часа от приема последней дозы перейти на парентеральное введение антикоагулянтов
- **Мало данных о сочетании с аспирином + клопидогрел:**
  - апиксабан не приносил пользы, рост частоты кровотечений
  - ривароксабан в дозах, рекомендуемых для ФП, не изучен
  - больше всего информации по дабигатрану (подгруппа в RE-LY)
- **Нет данных о сочетании с аспирином + тикагрелор**
- **Не ясна роль сочетания с аспирином**