

Больной перенес
острый коронарный синдром

Надо ли продолжать
антитромботическую терапию?

д.м.н. И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Антитромботические препараты в профилактике осложнений атеросклероза после ОКС

Аспирин

Клопидогрел

Антагонисты
витамина К

Тикагрелор

Прасугрел

Новые
пероральные
антикоагулянты:
- апиксабан
- дабигатран
- ривароксабан

Антитромботические препараты в профилактике осложнений атеросклероза после ОКС

Аспирин

Клопидогрел

Тикагрелор

Антагонисты
витамина К

Новые
пероральные
антикоагулянты:

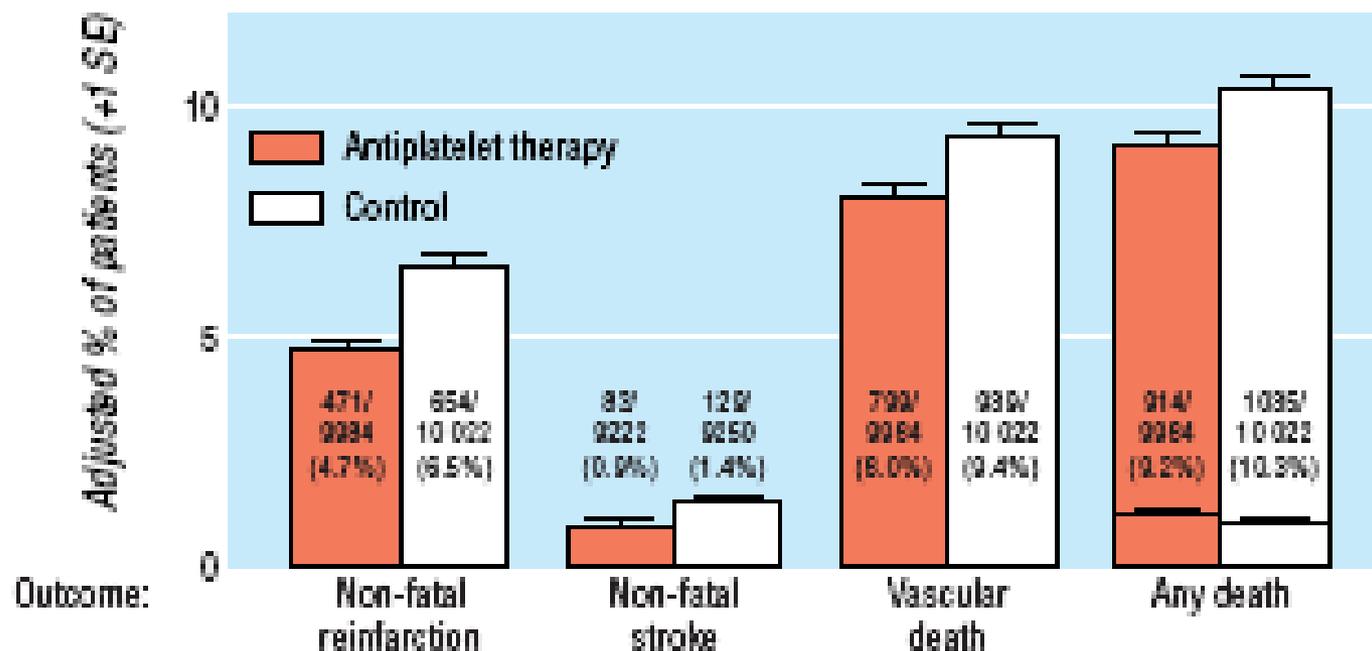
- ривароксабан

Антиагреганты после инфаркта миокарда

Мета-анализ исследований

Среднее время лечения – 2 года

Benefit per 1000 patients (SE):	18 (3)	5 (1)	14 (4)	12 (5)
P value:	<0.0001	0.002	0.0006	0.02



Антиагреганты и риск сосудистых событий (ИМ, инсульт, сосудистая смерть). Мета-анализ исследований (n=135 000)

Относительный риск

Инфаркт миокарда в анамнезе



- 25 ±4 %

	Число предотвращенных крупных сосудистых осложнений на каждую 1000 леченных в год	Число спровоцированных крупных кровотечений на каждую 1000 леченных в год
ИМ в анамнезе	20	2-3
Нестабильная стенокардия	50	2-3



Антиагреганты лучше

Антитромботическое лечение после ОКС

Европейское
кардиологическое общество

Американские Коллегия
кардиологов/ассоциация сердца

Ацетилсалициловая кислота неопределенно долго [IA]

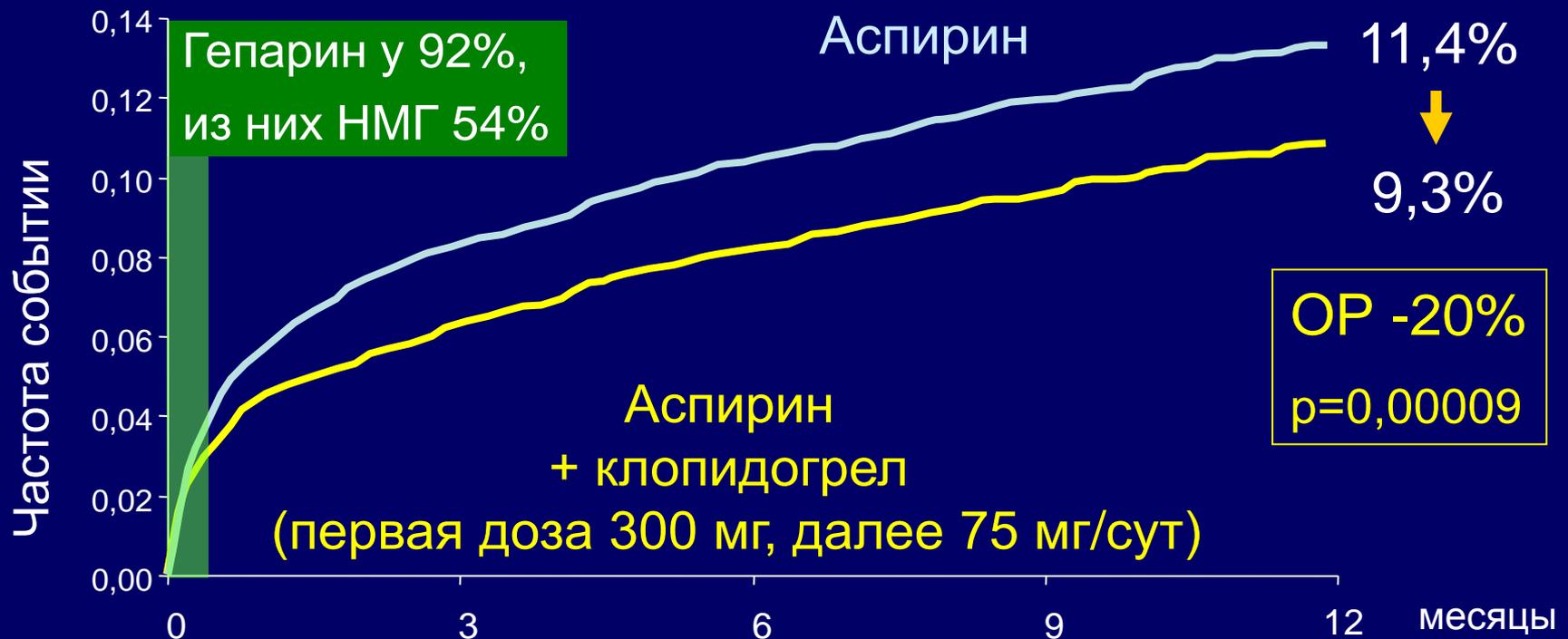
75-100 ×1 [IA]

81 ×1 [IIa B]

Добавление клопидогрела к аспирину при ОКС без \uparrow ST Исследование CURE (n=12 562)

Начало лечения <24 ч после появления симптомов

С-сосудистая смерть, ИМ или инсульт за 3-12 месяцев



Добавление клопидогрела к аспирину при ОКС без ↑ ST

Исследование CURE (n=12 562)

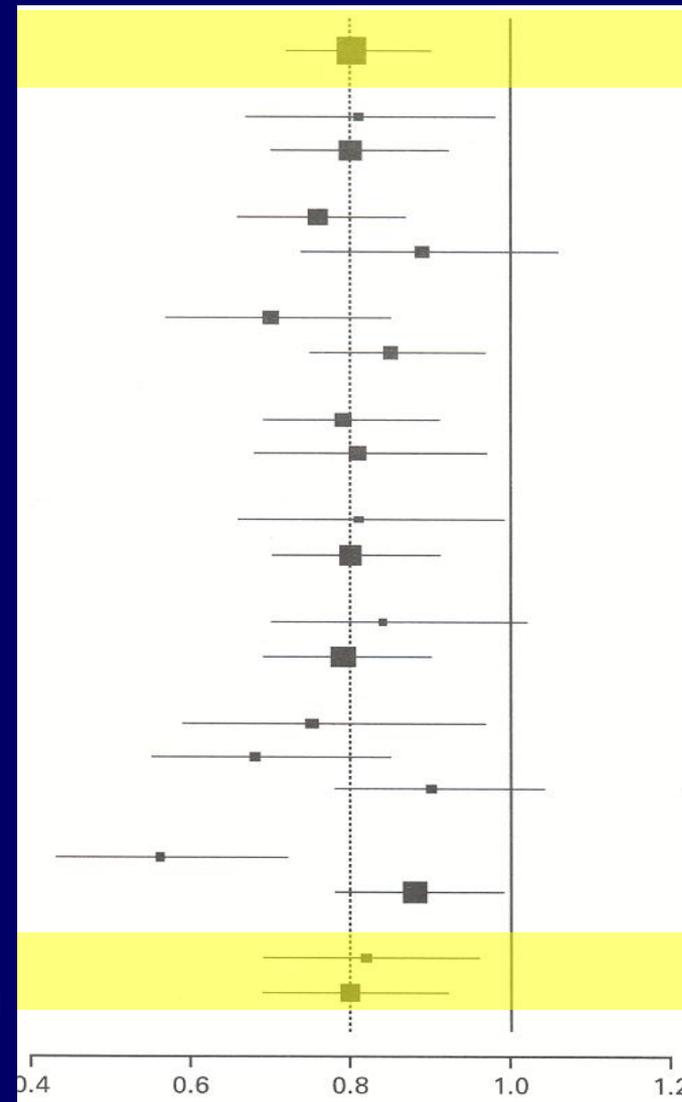
	Аспирин	Аспирин+ клопидогрел	Δ ОР	р
<u>С-сосудистая смерть, ИМ или инсульт за 3-12 мес</u>	11,4%	9,3%	-20%	<0,001
• с-сосудистая смерть	5,5%	5,1%		нд
• ИМ	6,7%	5,2%	-23%	<0,05
- ИМ с зубцом Q	3,1%	1,9%	-40%	<0,05
• инсульт	1,4%	1,2%		нд
В стационаре:				
• рефрактерная ишемия	2,0%	1,4%	-32%	0,007
• другая тяжелая ишемия	3,8%	2,8%	-26%	0,003
• другая повторная ишемия	22,9%	20,9%	-9%	0,01
• реваскуляризация	22,7%	20,8%	-8%	0,03
• сердечная недостаточность	4,4%	3,7%	-18%	0,026

Добавление клопидогрела к аспирину при ОКС без \uparrow ST

Исследование CURE (n=12 562)

Исследование в целом

- **ИМ при поступлении**
- **Нет ИМ при поступлении**
- Мужчины
- Женщины
- Возраст ≤ 65 лет
- Возраст > 65 лет
- **Есть смещения ST**
- **Нет смещений ST**
- \uparrow маркеров некроза при поступлении
- **Нет \uparrow маркеров некроза при поступлении**
- Диабет
- Нет диабета
- **Низкий риск**
- **Средний риск**
- **Высокий риск**
- Реваскуляризация в анамнезе
- Нет реваскуляризации в анамнезе
- **Реваскуляризация после рандомизации**
- **Нет реваскуляризации после рандомизации**



Сердечно-сосудистая смерть,
ИМ или инсульт за 3-12 месяцев

Клопидогрел лучше Плацебо

Клопидогрел при ОКС с \uparrow ST

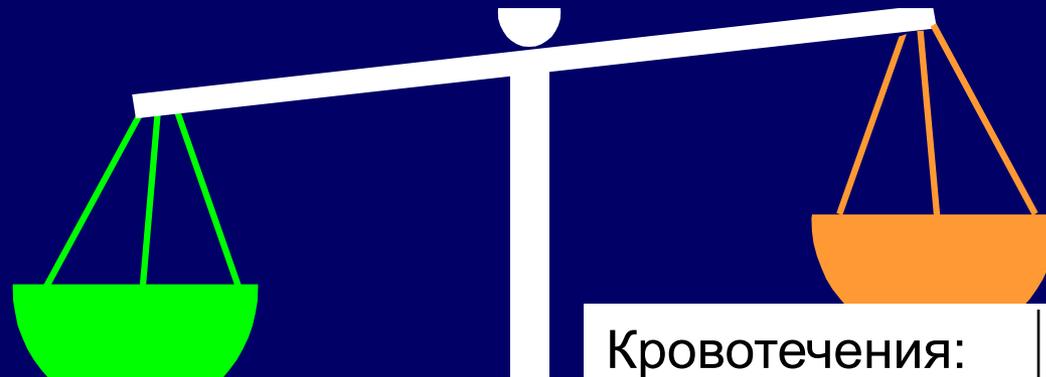
Исследование COMMIT-CCS2 (n=45 852)

ИМ с \uparrow ST (93%), <24 часов, без первичного ЧКВ

Аспирин или аспирин + клопидогрел 75 x1 до выписки



Исходы до выписки (в среднем 15 сут, максимально 4 нед)



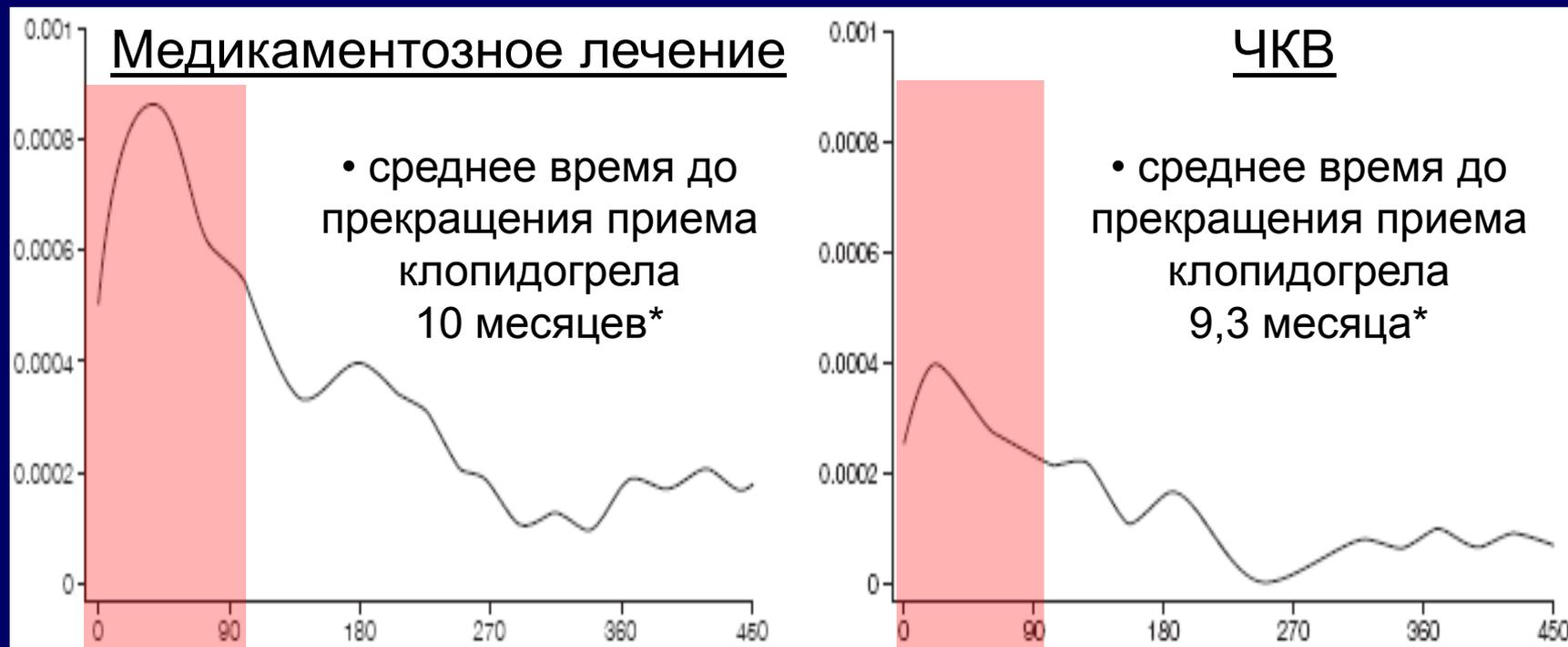
Достоверное влияние:	Δ ОР
<u>Смерть + рецидив ИМ</u> <u>+ инсульт</u>	- 9%
Смерть	- 7%
Рецидив ИМ	- 14%

Кровотечения:	
Крупные	Не \uparrow
В/черепные	Не \uparrow

Последствия прекращения приема клопидогрела (перехода на монотерапию аспирином) после ОКС

Ретроспективное когортное исследование (n=3 137)

“Спонтанная” смерть или ИМ (с учетом наличия других факторов риска)



Дни после прекращения приема клопидогрела

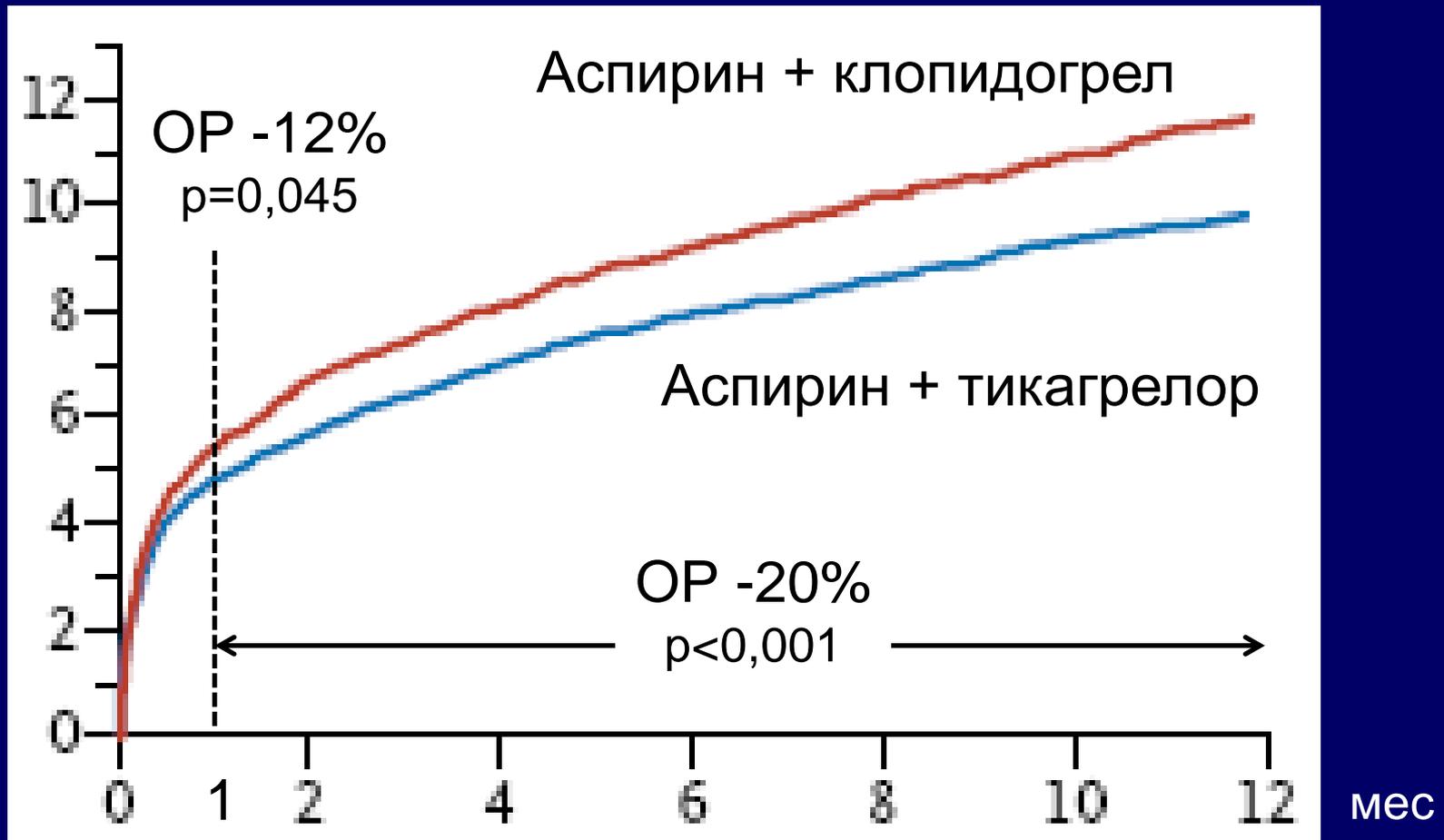
- * аналогичный результат при прекращении через 3, 6, 9 и >9 месяцев
- * аналогичный результат у больных без кровотечений после выписки
- * аналогичный результат при учете приверженности к лечению

Исследование PLATO (n=18 624):

(1) ОКС без \uparrow ST умеренного/высокого риска вне зависимости от “инвазивности” подхода к лечению

(2) ОКС с \uparrow ST, если планируется первичное ЧКВ

Сосудистая смерть, ИМ или инсульт



Тикагрелор вместо клопидогрела при ОКС

Побочные эффекты в исследовании PLATO (n=18 624)

Наблюдение 1 год	NNH
Отмена из-за побочных	71
• крупные кровотечения, не связанные с коронарным шунтированием	143
• одышка	17
отмена из-за одышки	125
Бессимптомные паузы в частоте сокращений желудочков ≥ 3 секунд в первую неделю*	45
Обратимое повышение уровня мочевой кислоты	Выше верхней границы нормы у 22%; нежелательные явления на фоне гиперурикемии у 0,5%
Обратимое повышение креатинина**	Более 30% в 25,5% случаев Более 50% в 8,3% случаев

* не включались больные с СССУ, АВ-блокадой 2-3 ст. или синкопе в анамнезе, возможно связанным с брадикардией, если не установлен пейсмейкер

** выраженное увеличение чаще у больных >75 лет, при исходно тяжелой почечной недостаточности, одновременном применении антагонистов рецептора ангиотензина

Антитромботическое лечение после ОКС

Европейское
кардиологическое общество

Американские Коллегия
кардиологов/ассоциация сердца

Ацетилсалициловая кислота неопределенно долго [IA]

ОКС без ↑ ST

+ Ингибитор P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов
как только станет возможно
и на протяжении 12 месяцев,
если нет противопоказаний,
таких как чрезмерный риск кровотечения [IA]
Длительное или постоянное прекращение
использования ингибиторов P2Y₁₂ рецептора
тромбоцитов в первые 12 месяцев после острого
коронарного эпизода не одобряется,
если к этому нет клинических показаний [IC]

+ Ингибитор P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов
вплоть до 12 месяцев
(после установки стента,
выделяющего лекарства –
как минимум 12 месяцев) [IB]
Если риск заболеваемости из-за кровотечения
перевесит ожидаемую пользу от ингибитора P2Y₁₂
рецептора тромбоцитов, следует рассмотреть
более ранее прекращение их использования [IC]

ОКС с ↑ ST

+ Ингибитор P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов
после стентирования:
вплоть до 1 года [IC] со строгим минимумом:
1 месяц для голометаллического стента [IC]
6 месяцев для стента, выделяющего лекарства [IIIbB]

Ингибитор P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов
после стентирования:
1 год [IB];
для стента, выделяющего лекарства, >1 года [IIIb C]

+ Клопидогрел без стентирования:
вплоть до 1 года [IIa C]
(при тромболлизе изучено только 1-месячное применение;
при отсутствии реперфузионного лечения рекомендуется
Как минимум 1 месяц)

+ Клопидогрел после тромболлизиса:
как минимум 14 дней [IA] и вплоть до 1 года [IC]

Антитромботическая терапия в первый 1 год после ОКС

Наиболее эффективно, но больше кровотечений

- Аспирин 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 *или* тикагрелор 90 ×2*
(* если показан; эффективнее, но чаще кровотечения, не связанные с КШ)

Антитромботическая терапия в первый 1 год после ОКС

Наиболее эффективно, но больше кровотечений

- Аспирин 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 *или* тикагрелор 90 ×2*
(* если показан; эффективнее, но чаще кровотечения, не связанные с КШ)

ИЛИ

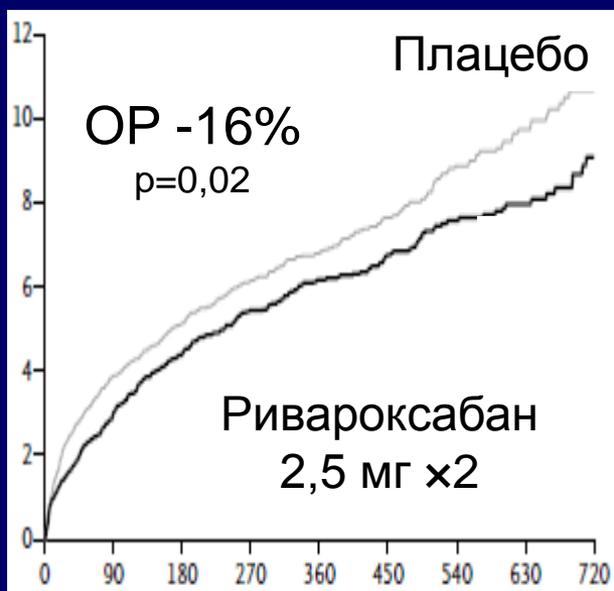
- Аспирин 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 + ривароксабан 2,5 ×2

Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51 (n=15 526)

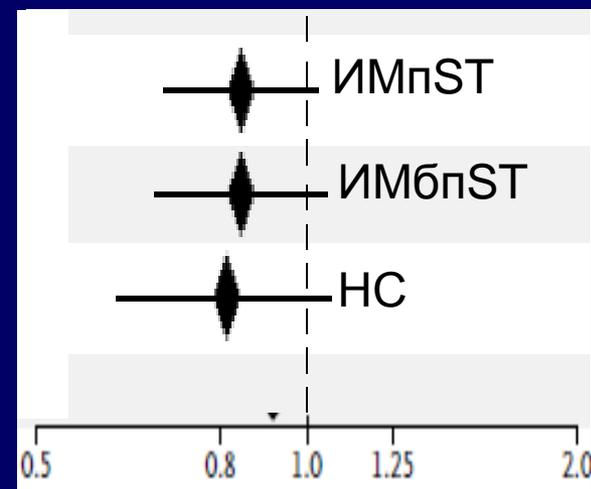
	Плацебо	Ривароксабан 2,5 мг ×2	Δ ОР (mITT)	p
Сердечнососудистая смерть, ИМ или инсульт	10.7%	9.1%	- 16%	0,02
• сердечнососудистая смерть	4.1%	2.7%	- 34%	0,002
• ИМ	6.6%	6.1%	- 10%	0,27
• инсульт	1.2%	1.4%	+ 13%	0,56
Общая смертность	4.5%	2.9%	- 32%	<0,001
Тромбоз стента	2.9%	2,2%	- 35%	0,02

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

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



Сердечнососудистая
смерть,
ИМ или инсульт

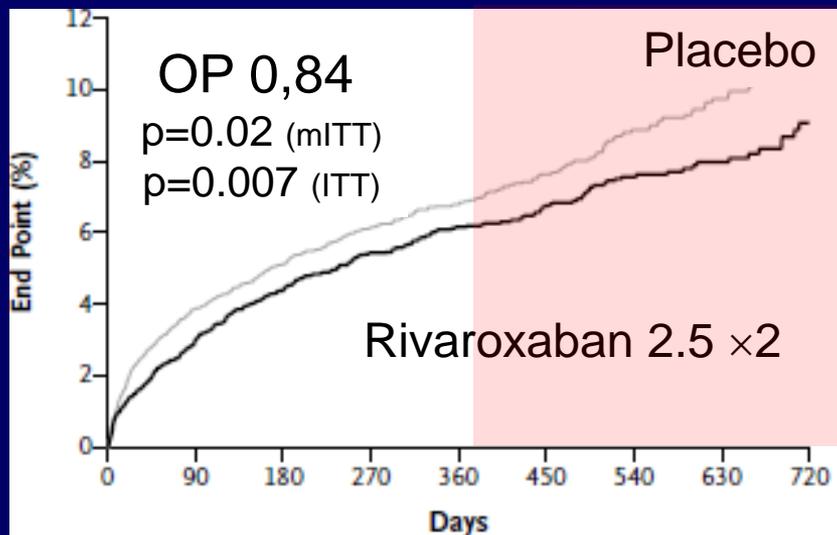


Ривароксабан
лучше

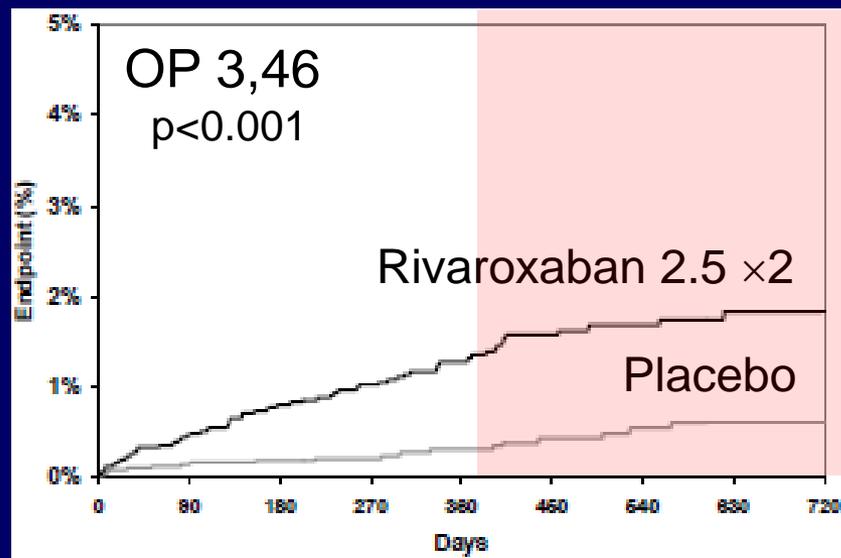
Плацебо

Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51 (n=15 526)

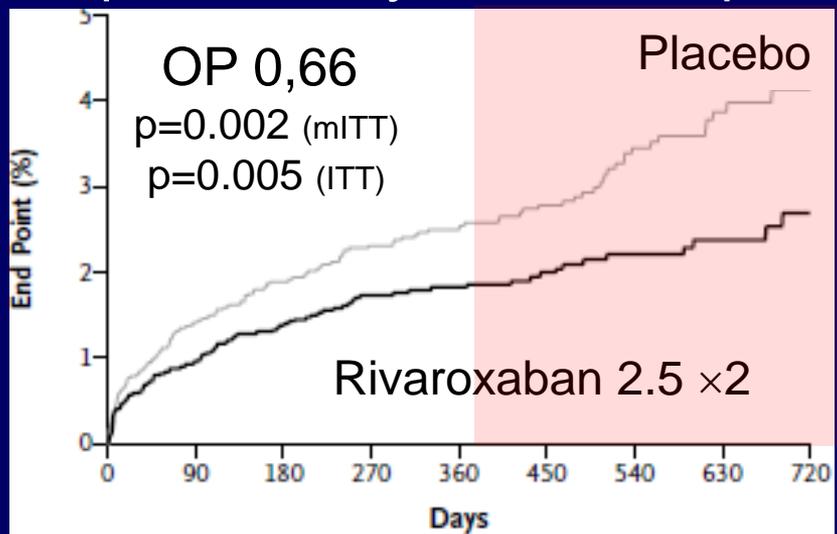
Сердечнососудистая смерть,
ИМ или инсульт



Крупные кровотечения по TIMI,
не связанные с операцией КШ



Сердечнососудистая смерть



Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51 (n=15 526)

	Плацебо	Ривароксабан 2,5 мг ×2	Δ ОР (mITT)	p
Сердечнососудистая смерть, ИМ или инсульт	10.7%	9.1%	- 16%	0,02
• сердечнососудистая смерть	4.1%	2.7%	- 34%	0,002
• ИМ	6.6%	6.1%	- 10%	0,27
• инсульт	1.2%	1.4%	+ 13%	0,56
Общая смертность	4.5%	2.9%	- 32%	<0,001
Тромбоз стента	2.9%	2,2%	- 35%	0,02
Крупные кровотечения по ТИМІ, не связанные с КШ	0.6%	1.8%	× 3,46	<0,001
Внутричерепные кровотечения	0.2%	0.4%	× 2,83	0,04
Смертельные кровотечения	0.2%	0.1%	- 33%	0,47

Ривароксабан после ОКС

Итоги исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51

Длительное (около 1 года и возможно дольше)
в очень низкой дозе (2,5 мг ×2)
в добавление к сочетанию аспирина и клопидогрела,
через несколько дней от начала лечения ОКС
(после прекращения парентерального введения антикоагулянта
и выполнения ЧКВ, если оно использовалось)

у стабилизированных больных ОКС с подъемами ST
или ОКС без подъемов ST при умеренном и высоком риске

Ривароксабан после ОКС

Итоги исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51

Длительное (около 1 года и возможно дольше)
в очень низкой дозе (2,5 мг ×2)
в добавление к сочетанию аспирина и клопидогрела,
через несколько дней от начала лечения ОКС
(после прекращения парентерального введения антикоагулянта
и выполнения ЧКВ, если оно использовалось)

у стабилизированных больных ОКС с подъемами ST
или ОКС без подъемов ST при умеренном и высоком риске

как минимум без

- высокого риска кровотечений
(возможно, включая больных ≥ 75 лет, умеренную почечную недостаточность)
- инсульта или ТИА в анамнезе
- фибрилляция предсердий (кроме изолированной у молодых больных)
 - клиренса креатинина < 30 мл/мин
 - существенного заболевания печени
- применения сильных ингибиторов СYP 3A4 и гликопротеина P

Ривароксабан при ОКС: портрет больного

Относительно молодой больной,

получающий сочетание
аспирина с клопидогрелом,

леченный неинвазивно
или с использованием ЧКВ,

не имеющий тяжелых
сопутствующих заболеваний

и показаний
к длительному
использованию
антикоагулянтов



Ривароксабан при ОКС

Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению ИМ с подъемами ST (2012)

	Класс	Степень доказанности
У отдельных больных, получающих аспирин и клопидогрел, низкую дозу ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) можно рассматривать, когда риск кровотечений низкий	IIb	B

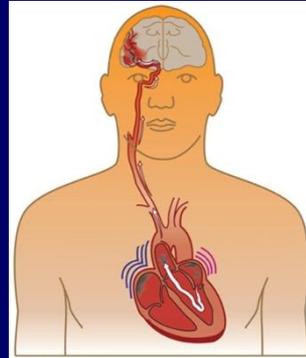
Ривароксабан при ОКС

Аннотация к препарату в РФ (одобрен в декабре 2013)

Показания	Противопоказания
<p>Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда после ОКС, протекающего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или сочетанием ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом или тиклопидином</p>	<ul style="list-style-type: none">• Повышенная чувствительность к ривароксабану• Клинически значимые активные кровотечения• Заболевания печени с коагулопатией• Беременность и лактация• Возраст до 18 лет• Клиренс креатинина <15• Перенесенный инсульт/ТИА• Непереносимость лактозы

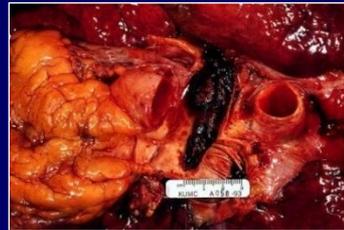
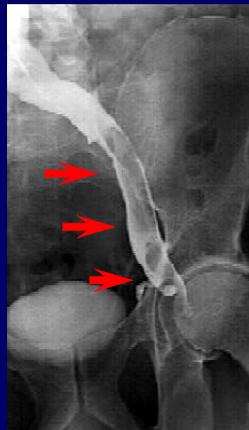
Показания к применению ривароксабана

Фибрилляция
предсердий



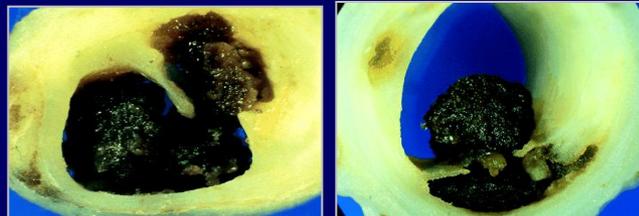
- монотерапия
 - 20 мг ×1
- (15 мг ×1 при клиренсе креатинина 30-49)

ТГВ/ТЭЛА



- монотерапия
- 15 мг ×2 первые 3 недели
- затем 20 мг ×1

ОКС

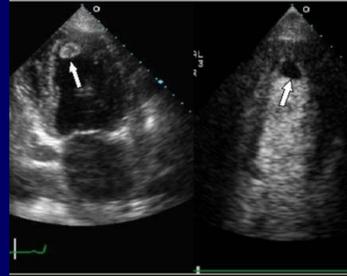


- к аспирину и клопидогрелу
- 2,5 мг ×2

Антикоагулянты после ОКС

- непереносимость аспирина и/или блокаторов P2Y₁₂

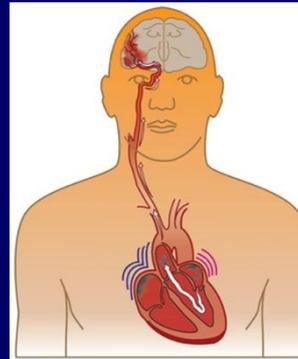
- тромб в левом желудочке



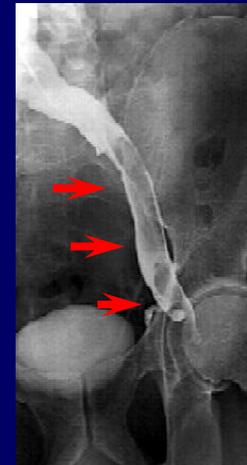
- механические протезы клапанов сердца



- фибрилляция предсердий



- недавно перенесенный ТГВ/ТЭЛА



Антитромботическая терапия в первый 1 год после ОКС

Наиболее эффективно, но больше кровотечений

- Аспирин 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 *или* тикагрелор 90 ×2
или
- Аспирин 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 + ривароксабан 2,5 ×2
или
- Антагонист витамина К с МНО 2-2,5 + аспирин 75 ×1
или
- Антагонист витамина К с МНО 2,5-3,5

Общая смертность

у выписанных из стационара с первым ИМ
по данным национального регистра в Дании (n=40 812)

Выписанные препараты:

только аспирин

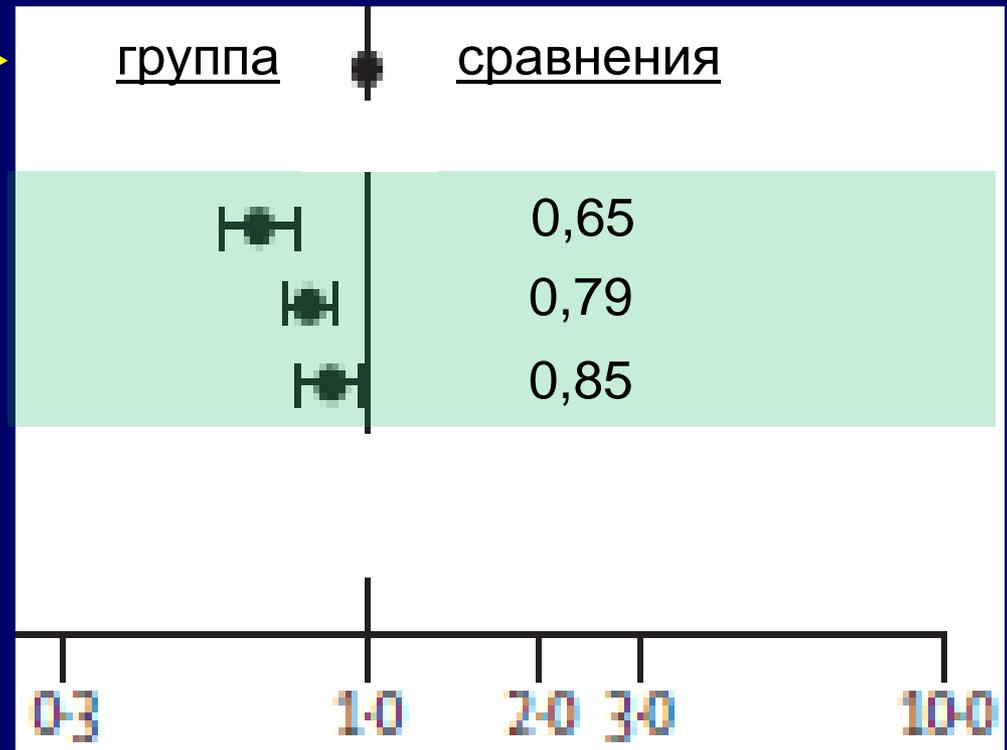


только ант. вит. К

аспирин + клопидогрел

аспирин + ант. вит. К

В среднем 276 дней
ОР с учетом других факторов риска



Риск госпитализации с кровотечением или смерти от кровотечения у выписанных из стационара с первым ИМ по данным национального регистра в Дании (n=40 812)

Выписанные препараты:

В среднем 276 дней
ОР с учетом других факторов риска

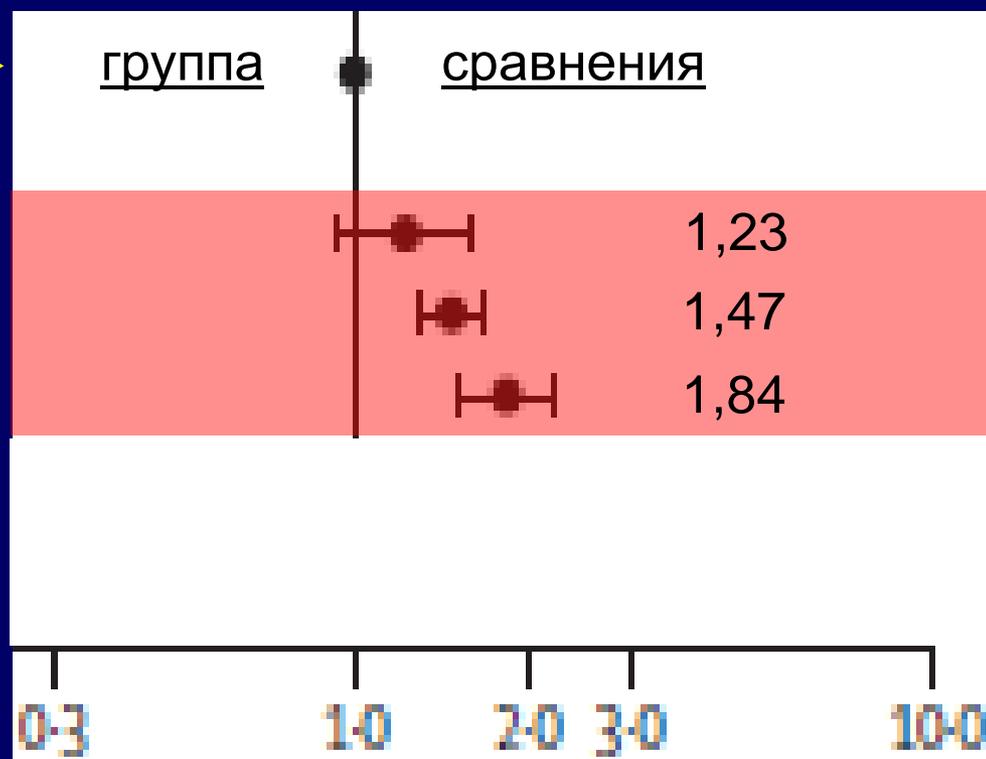
только аспирин



только ант. вит. К

аспирин + клопидогрел

аспирин + ант. вит. К



Антитромботическая терапия в первый 1 год после ОКС

Наиболее эффективно, но больше кровотечений

- Аспирин 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 *или* тикагрелор 90 ×2
или
- Аспирин 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 + ривароксабан 2,5 ×2
или
 - Антагонист витамина К с МНО 2-2,5 + аспирин 75 ×1
или
 - Антагонист витамина К с МНО 2,5-3,5
или
- Антагонист витамина К с МНО 2-2,5 + аспирин + клопидогрел

Общая смертность

у выписанных из стационара с первым ИМ
по данным национального регистра в Дании (n=40 812)

Выписанные препараты:

только аспирин



только ант. вит. К

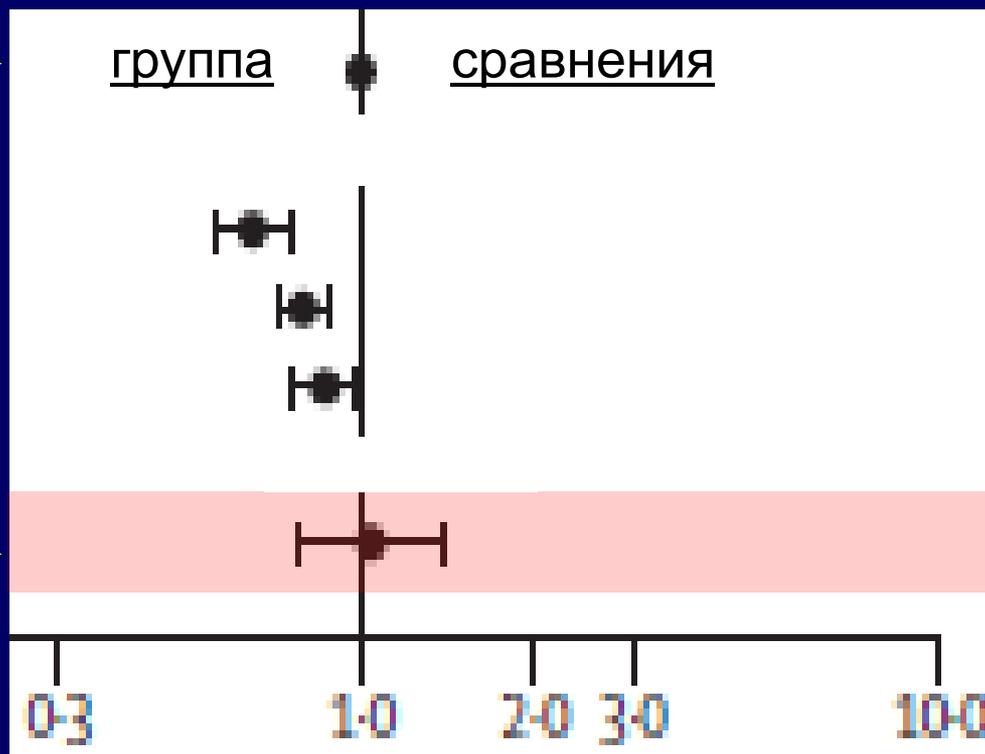
аспирин + клопидогрел

аспирин + ант. вит. К

тройная терапия



В среднем 276 дней
ОР с учетом других факторов риска



Риск госпитализации с кровотечением или смерть от кровотечения

у выписанных из стационара с первым ИМ
по данным национального регистра в Дании (n=40 812)

Выписанные препараты:

В среднем 276 дней
ОР с учетом других факторов риска

только аспирин

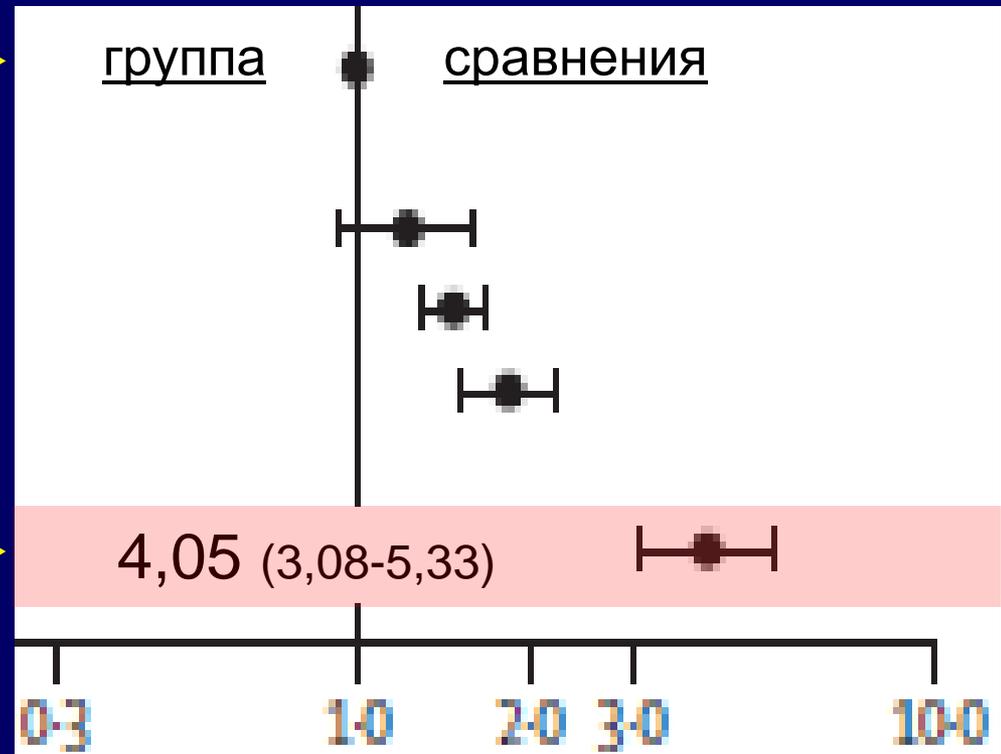


только ант. вит. К

аспирин + клопидогрел

аспирин + ант. вит. К

тройная терапия



Тройная антитромботическая терапия после стентирования при большом переднем ИМ Мета-анализ 10 контролируемых исследований (n=10 883)

	ОР на сочетании аспирина, клопидогрела и антагониста витамина К против сочетания аспирина с клопидогрелом	Δ на 1000
Общая смертность	1,0 (0,82-1,22)	
Не смертельный ИМ	0,69 (0,54-0,88) [- 31%]	- 11
Не смертельный инсульт	0,56 (0,39-0,82) [- 44%]	- 7
Крупное внечерепное кровотечение	2,37 (1,62-3,47) [×2,37 раза]	+ 15

Сочетание аспирина, клопидогрела и антагонистов витамина К: современные представления

Показание: коронарное стентирование у больных, нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов

- 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 (кроме механических протезов клапанов)

Острый коронарный синдром

Низкий и средний риск кровотечений

Тип стента	Подход
• голометаллический	6 месяцев* : ант. вит. К (МНО 2-2,5) + аспирин 75-100 + клопидогрел 75 + ИПН
• выделяющий лекарства	До 12 месяцев : ант. вит. К (МНО 2-2,5) + клопидогрел 75 <u>или</u> аспирин 75-100 с ИПН Далее : ант. вит. К (МНО 2-3) или новые пероральные

* и дольше у отдельных больных с низким риском кровотечений

Антитромботическое лечение после коронарного стентирования у нуждающихся в антикоагулянтах (кроме механических протезов клапанов)

Острый коронарный синдром Высокий риск кровотечений

Тип стента	Подход
<ul style="list-style-type: none">• голометаллический• выделяющий лекарства использовать не следует	<p>4 недели: ант. вит. К (МНО 2-2,5) + аспирин 75-100 + клопидогрел 75 + ИПН</p> <p>До 12 месяцев: ант. вит. К (МНО 2-2,5) + клопидогрел 75 <u>или</u> аспирин 75-100 с ИПН</p> <p>Далее: ант. вит. К (МНО 2-3) или новые пероральные</p>

Сведения о неоправданности длительного применения сочетания аспирина с клопидогрелом после коронарного стентирования

	n	Длительность двойной терапии (мес)	Тип стента
REAL + ZEST LATE	2 701	≈12 vs 24	DES
DES LATE	5 045	12 vs 36	DES
EXCELLENT	1 443	6 vs 12	SES/EES
PRODIGY (74% OKC)	2 013	6 vs 24	DES/BMS
RESET	2 117	3 (ZES) vs 12 (другие DES)	DES
OPTIMIZE (32% OKC)	3 119	3 vs 12	ZES
RESOLUTE (post hoc)	4 896	1 vs 12	ZES
ISAR-SAFE	6 000	6 vs 12	DES
ITALIC	3 200	6 vs 12	EES
DART	20 645	12 vs 30	DES/BMS

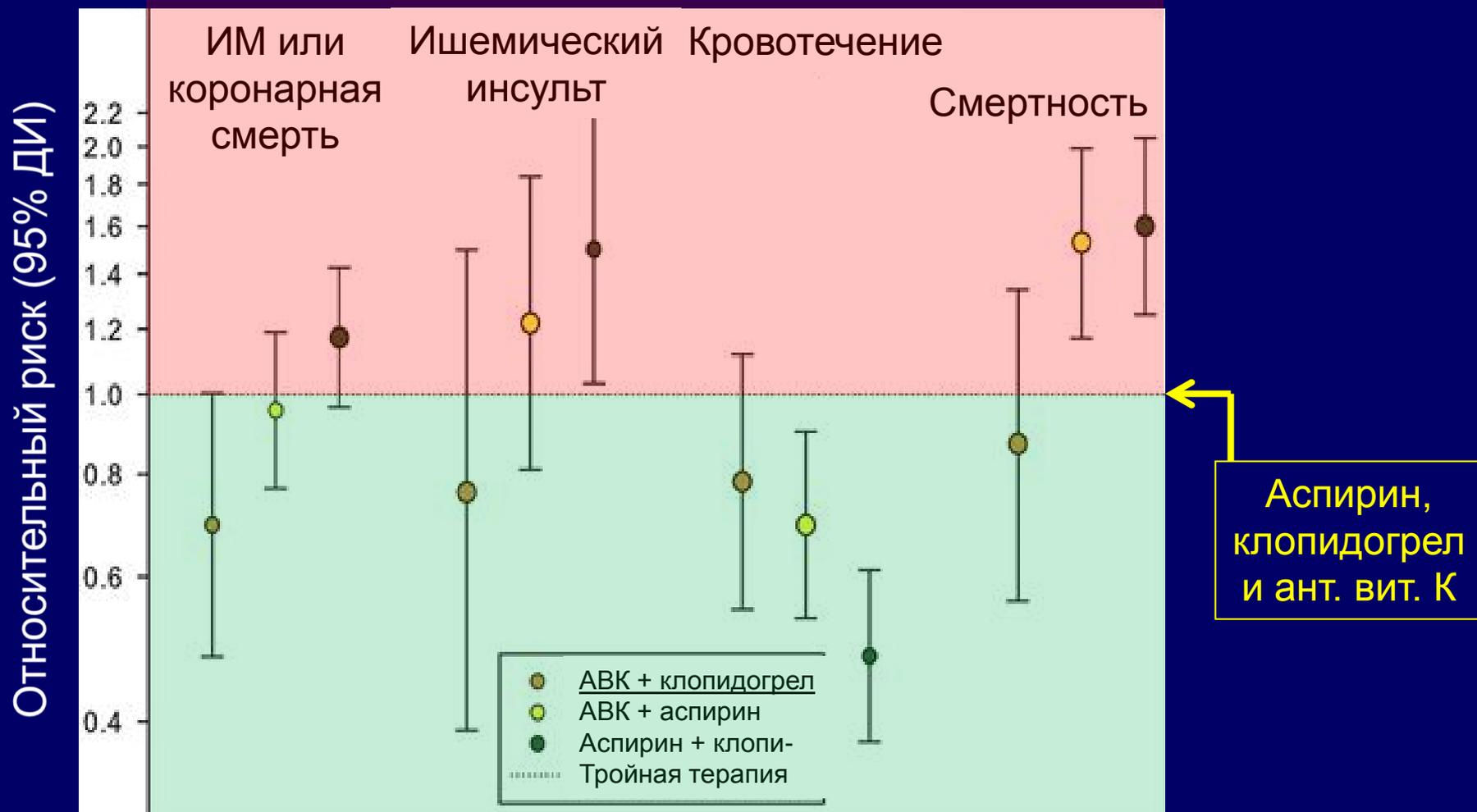
Антитромботическое лечение после коронарного стентирования у нуждающихся в антикоагулянтах

Открытое исследование WOEST (n=573; с ОКС ≈30%)

Исходы 1 год:	Ант. вит. К + клопидогрел	Ант. вит. К клопидогрел + аспирин*	p
<u>Любые кровотечения по TIMI</u>	19,5%	44,9%	<0,001
• крупные по TIMI	3,3%	5,8%	0,16
Смерть, ИМ, инсульт, повторное вмешательство на том же сосуде, тромбоз стента	11,3%	17,7%	0,025
• смерть	2,6%	6,4%	0,027
• ИМ	3,3%	4,7%	0,38
• инсульт	1,1%	2,9%	0,13
• тромбоз стента	1,5%	3,2%	0,16
• повторное вмешательство	7,3%	6,8%	0,88

* как минимум 1 месяц после BMS, как минимум 1 год после DES

Комбинированная антитромботическая терапия и исходы после ИМ и/или ЧКВ у больных с ФП по данным национального регистра в Дании (n=12 165)



Аспирин,
клопидогрел
и ант. вит. К

Похожий результат при ИМ, ЧКВ без ИМ

Антитромботическая терапия в первый 1 год после ОКС

Наиболее эффективно, но больше кровотечений

- Аспирин 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 *или* тикагрелор 90 ×2
или
- Аспирин 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 + ривароксабан 2,5 ×2
или
 - Антагонист витамина К с МНО 2-2,5 + аспирин 75 ×1
или
 - Антагонист витамина К с МНО 2,5-3,5
или
- Антагонист витамина К с МНО 2-2,5 + аспирин + клопидогрел

Менее эффективно, но меньше риск кровотечений

- Аспирин 75-100 ×1
или
- Клопидогрел 75 ×1
или
- Антагонист витамина К с МНО 2-3