

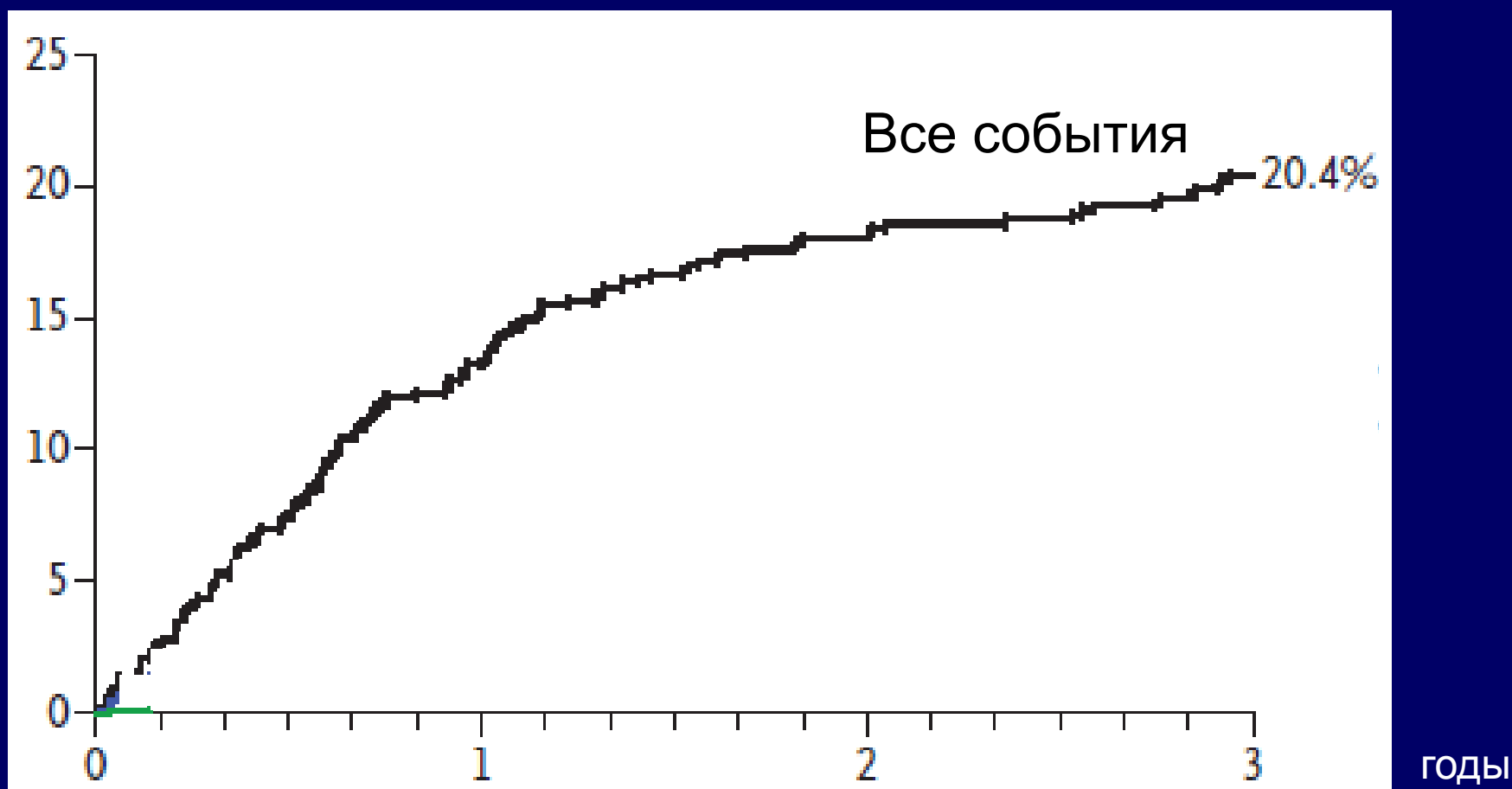
Какова  
оптимальная длительность  
двойной  
антитромбоцитарной терапии  
у больных, переживших ОКС

д.м.н. И.С. Явелов

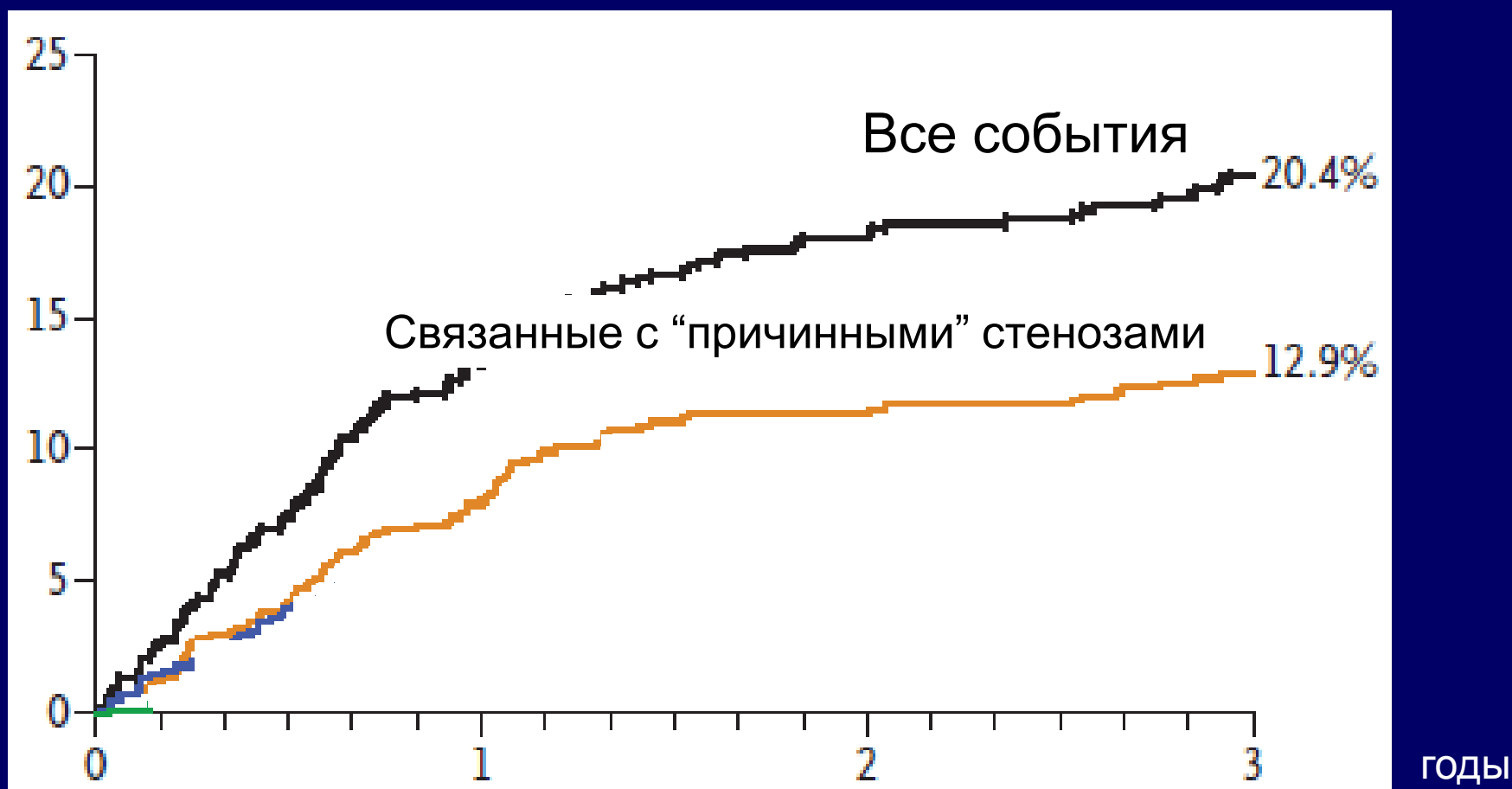
Лаборатория клинической кардиологии  
ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Сентябрь 2015

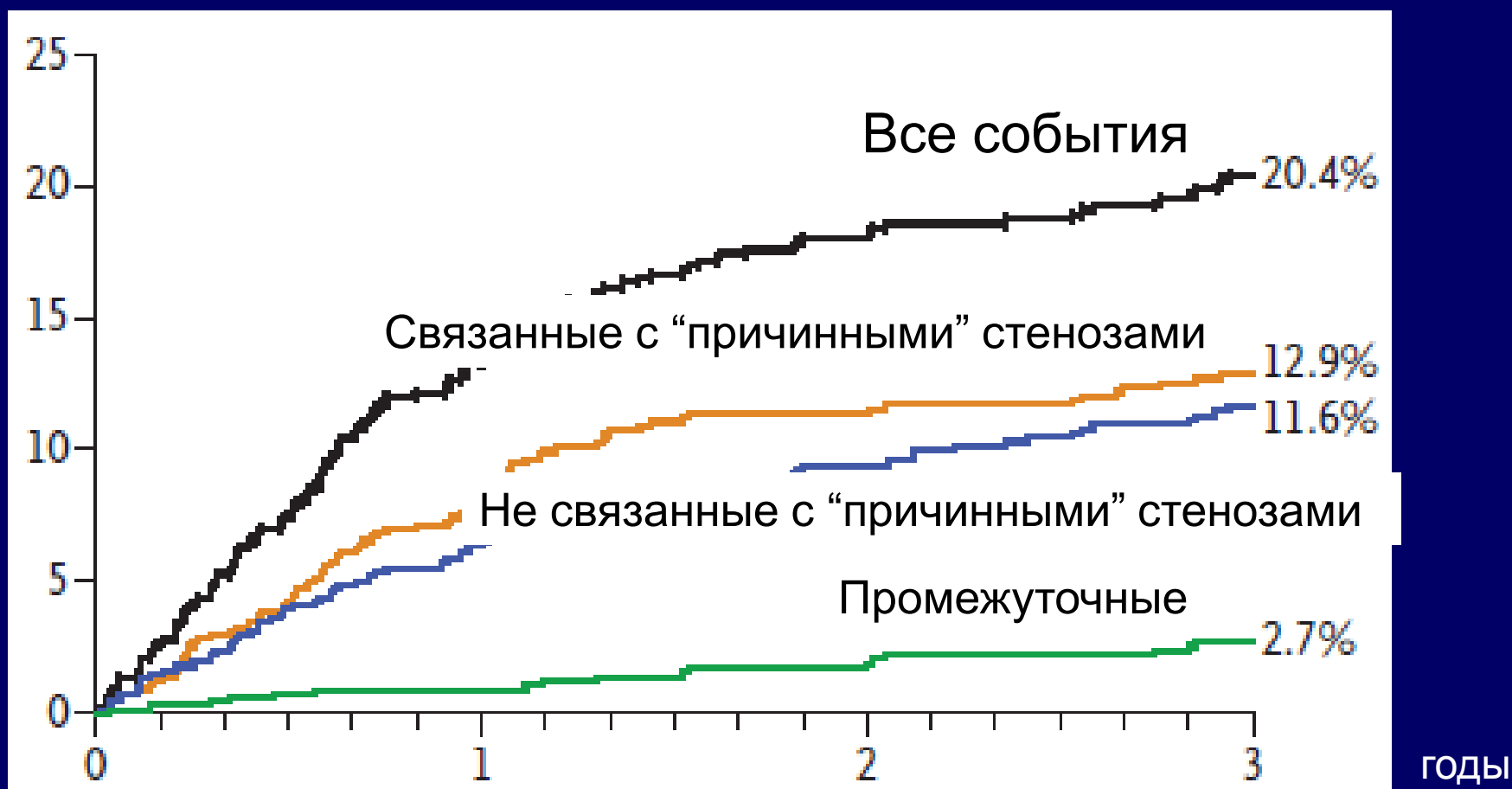
Смерть от сердечных причин, остановка сердца,  
инфаркт миокарда или госпитализация из-за нестабильной  
стенокардии после успешного неосложненного ЧКВ  
всех “причинных” стенозов у больных с ОКС  
Исследование PROSPECT (n=697)



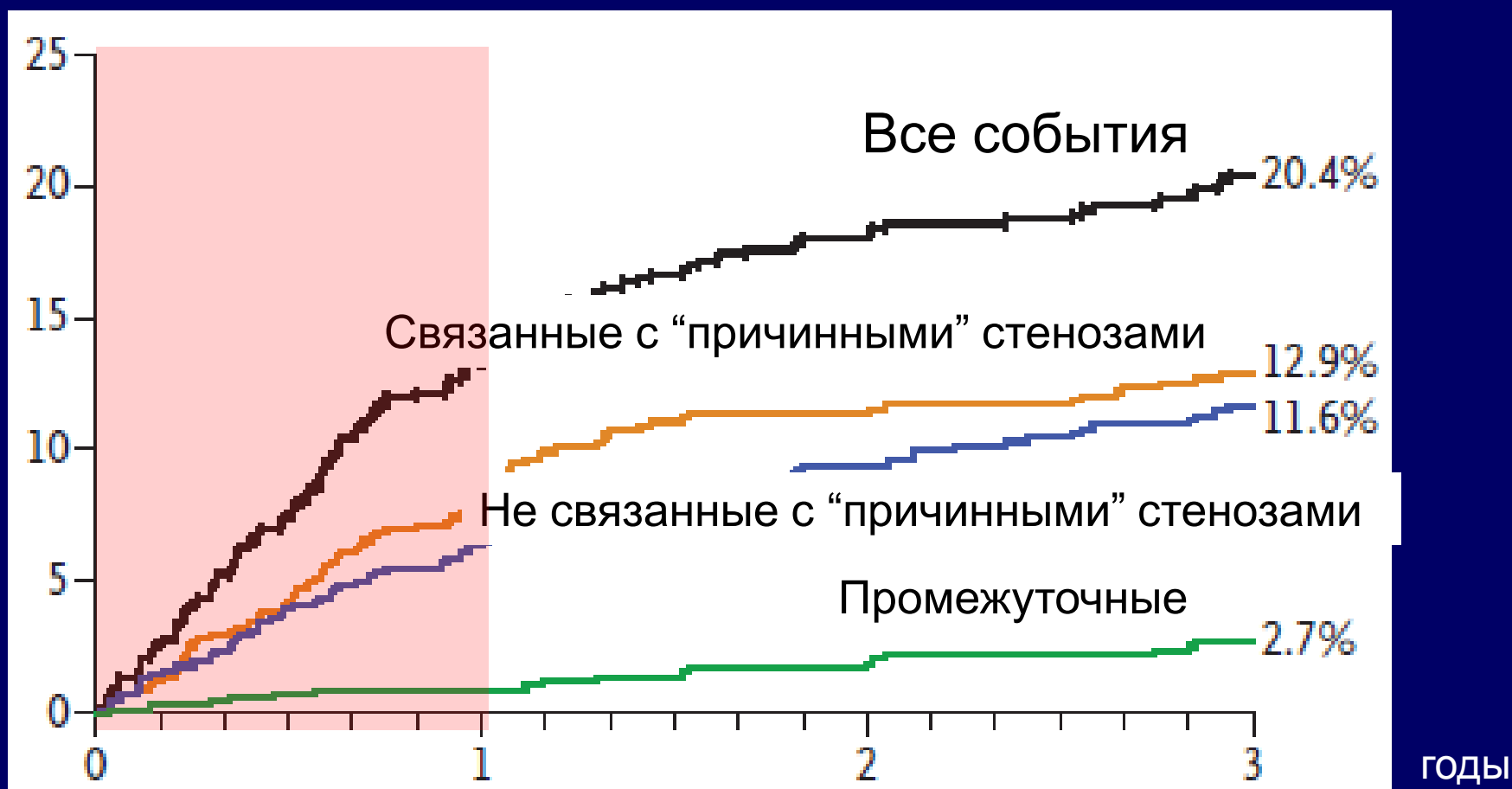
Смерть от сердечных причин, остановка сердца,  
инфаркт миокарда или госпитализация из-за нестабильной  
стенокардии после успешного неосложненного ЧКВ  
всех “причинных” стенозов у больных с ОКС  
Исследование PROSPECT (n=697)



Смерть от сердечных причин, остановка сердца,  
инфаркт миокарда или госпитализация из-за нестабильной  
стенокардии после успешного неосложненного ЧКВ  
всех “причинных” стенозов у больных с ОКС  
Исследование PROSPECT (n=697)

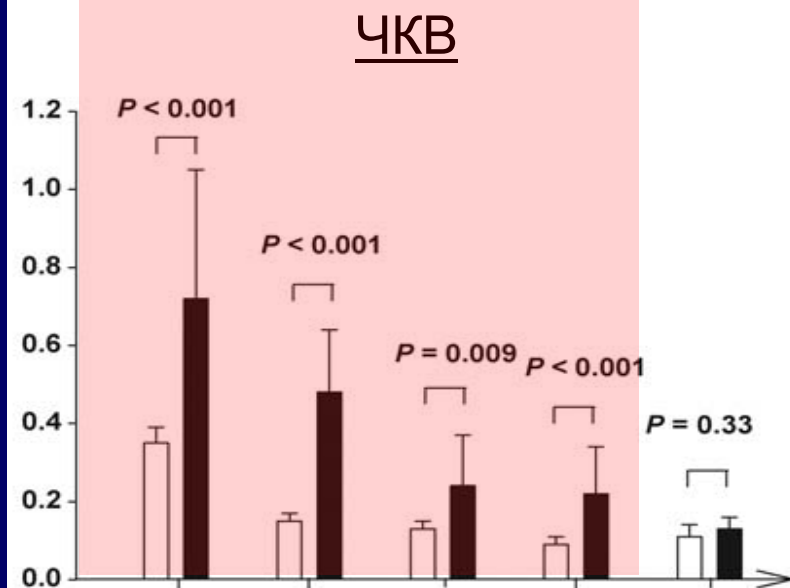
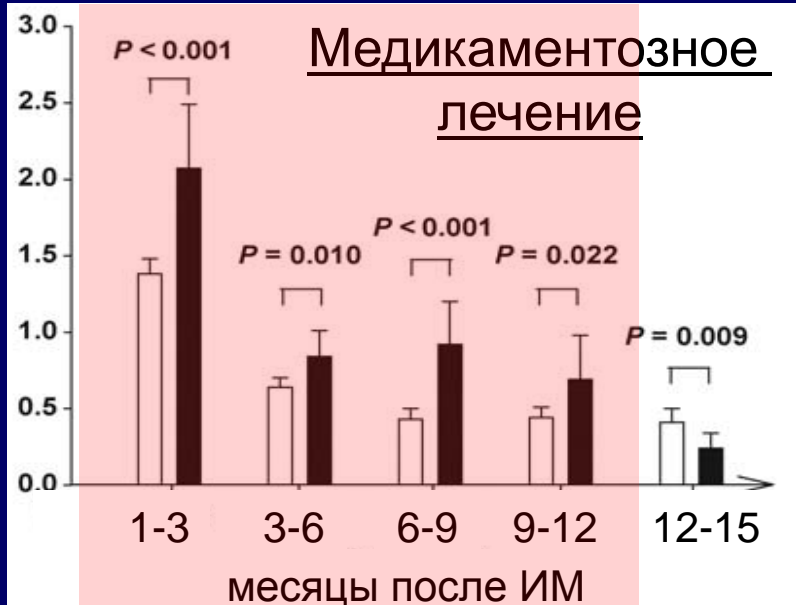


Смерть от сердечных причин, остановка сердца,  
инфаркт миокарда или госпитализация из-за нестабильной  
стенокардии после успешного неосложненного ЧКВ  
всех “причинных” стенозов у больных с ОКС  
Исследование PROSPECT (n=697)



# Последствия прекращения приема клопидогрела после ИМ

## Ретроспективный анализ регистра в Дании (n=29 268)

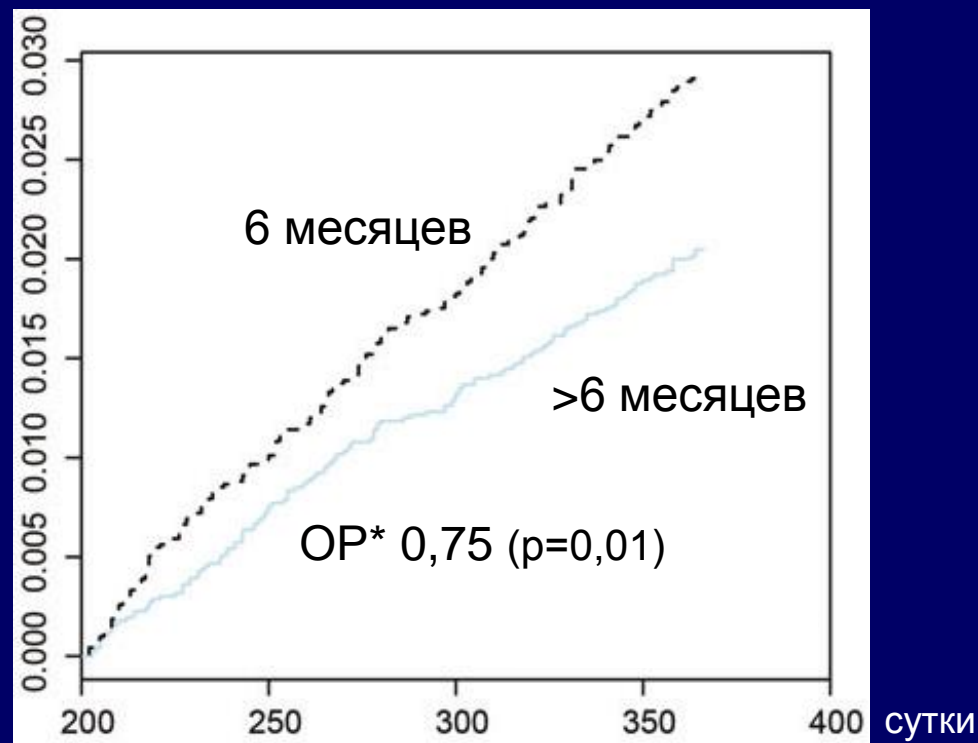
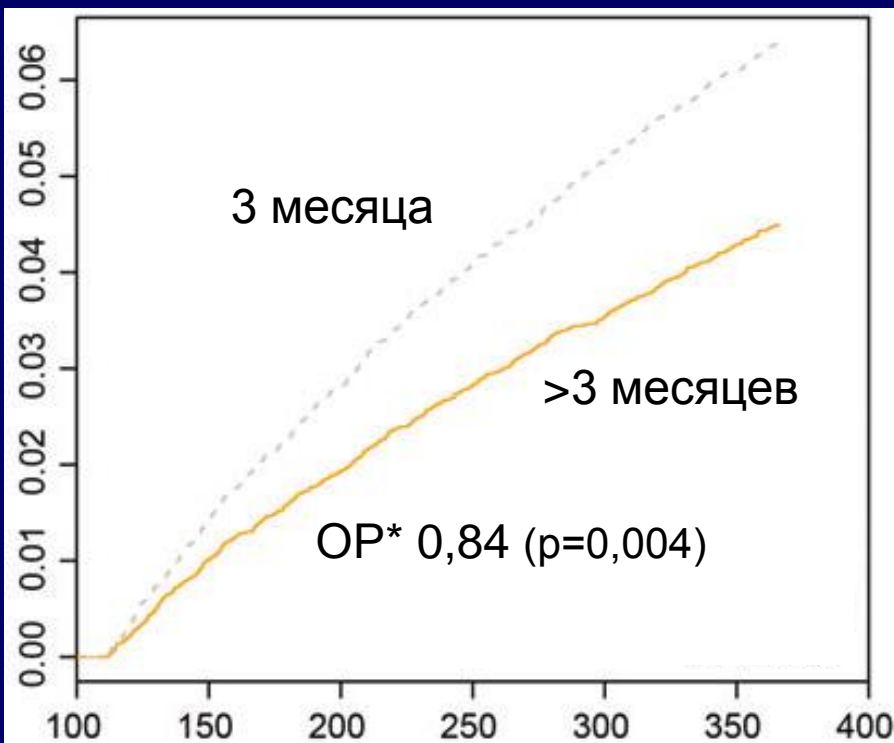


□ Клопидогрел продолжен  
■ Клопидогрел отменен 0-90 дней назад

Встречаемость смерти или ИМ на 1000 человеко-дней

# Длительность сочетания аспирина с клопидогрелом после ИМ (с $\uparrow$ ST $\approx$ 40%). Учет выданных таблеток и данных регистра SWEDENHEART в Швеции (n=56 440)

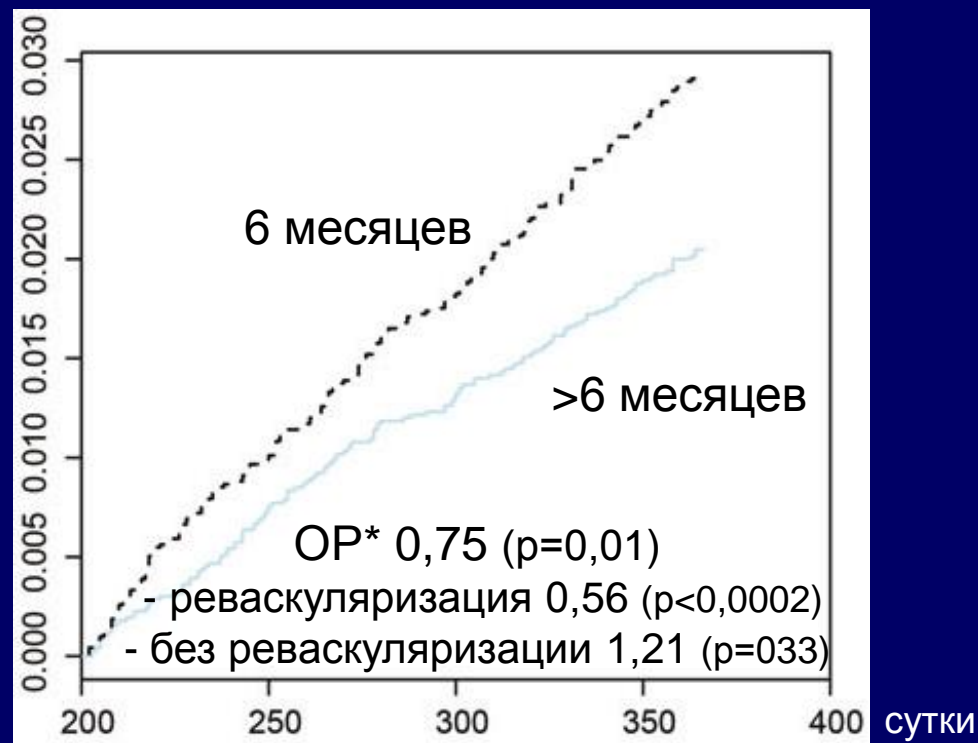
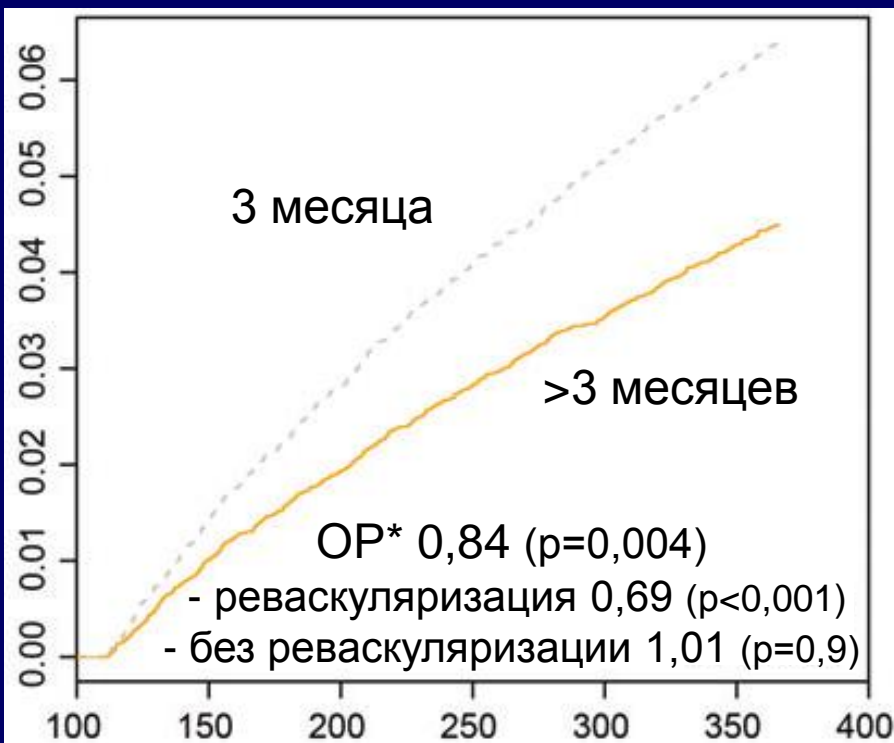
Сумма случаев смерти, ИМ и инсульта у больных с неосложненным течением в первые 3 месяца (включая отсутствие кровотечений)



\* при учете различий по другим факторам риска

# Длительность сочетания аспирина с клопидогрелом после ИМ (с $\uparrow$ ST $\approx$ 40%). Учет выданных таблеток и данных регистра SWEDENHEART в Швеции (n=56 440)

Сумма случаев смерти, ИМ и инсульта у больных с неосложненным течением в первые 3 месяца (включая отсутствие кровотечений)



\* при учете различий по другим факторам риска



Стремление сократить  
двойную антиагрегантную терапию  
после стентирования



## Длительность применения сочетания аспирина с клопидогрелом после коронарного стентирования: клинические исследования

	n	Длительность двойной терапии (месяцы)	Тип стента
REAL + ZEST LATE	2 701	≈12 vs 24	DES
PARK	2 701	≈12 vs 24	DES
DES LATE	5 045	12 vs 36	DES
EXCELLENT	1 443	6 vs 12	SES/EES
PRODIGY (74% ОКС)	2 013	6 vs 24	DES/BMS
SECURITY (38% ОКС с низким риском)	1 399	6 vs 12	ZES, EES, BES
RESET (55% ОКС)	2 117	3 (ZES) vs 12 (другие DES)	DES
OPTIMIZE (32% ОКС с низким риском)	3 119	3 vs 12	ZES
RESOLUTE (post hoc)	4 896	1 vs 12	ZES
ISAR-SAFE (40% ОКС)	6 000	6 vs 12	DES
ITALIC (23% ОКС)	1 235	6 vs 12	EES
<i>Global Leaders</i>	16 000	1 vs 12 (с тикагрелором)	<i>BES</i>

# Двойная антиагрегантная терапия после ОКС

## Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению ОКС без подъемов ST (2015)

	Класс	Степень доказанности
Назначение ингибитора рецептора P2Y <sub>12</sub> на срок 3-6 месяцев после установки стента, выделяющего лекарства, может рассматриваться, когда риск кровотечений у больного представляется высоким	IIb	A

# Двойная антиагрегантная терапия после ОКС

## Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению ОКС без подъемов ST (2015)

	Класс	Степень доказанности
Если несердечную операцию нельзя отсрочить или возникло кровотечение, отмена ингибитора рецептора P2Y <sub>12</sub> может рассматриваться после как минимум <b>1 месяц</b> от имплантации голOMETаллического стента и <b>3 месяцев</b> от имплантации стента новой генерации, выделяющего лекарства	<b>IIb</b>	<b>C</b>

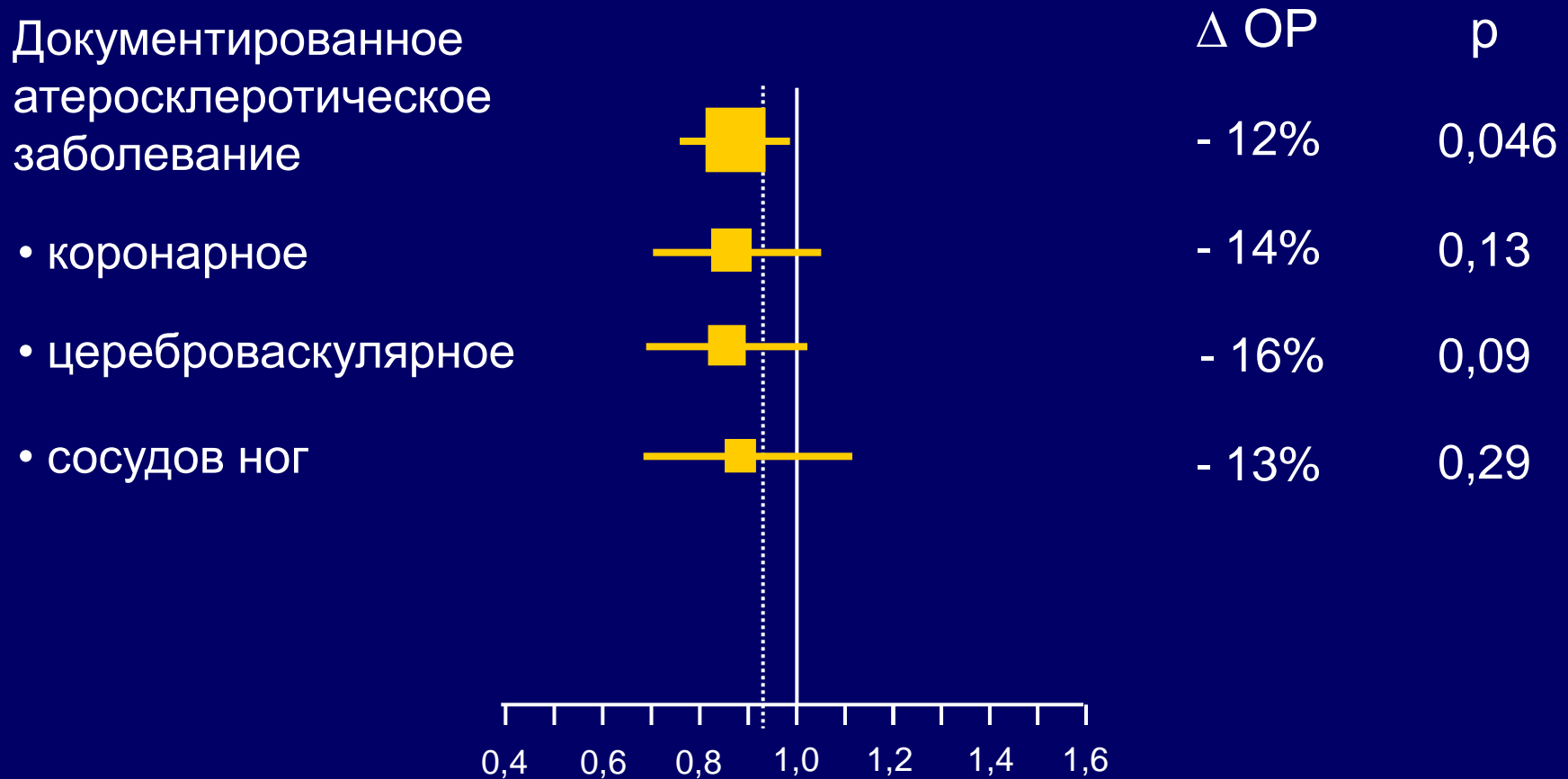
Стремление продолжать  
двойную антиагрегантную терапию  
более 1 года после ОКС и/или стентирования



# Сочетание клопидогрела и аспирина в профилактике осложнений атеросклероза

## Подгруппы в исследовании CHARISMA (n=15 603)

С-сосудистая смерть, ИМ или инсульт за 28 недель (медиана)



Аспирин + клопидогрел лучше      Аспирин лучше

# Длительное использование сочетания аспирина с клопидогрелом после инфаркта миокарда

## Анализ подгрупп в исследовании CHARISMA (n=3 846)

С-сосудистая смерть, ИМ или инсульт



# Исследование DAPT (n=9 961) [ОКС 43%]

Возраст >18 + коронарное стентирование стентом, выделяющим лекарства

В добавление к аспирину 75-162 мг в сутки	Δ ОР 30 месяцев против 12 месяцев приема клопидогрела (65%) или прасугрела
Тромбоз стента	-71% (p<0,001)
Смерть, ИМ или инсульт	-29% (p<0,001)
• ИМ	-53% (p<0,004)
• инсульт	-20% (p=0,32)



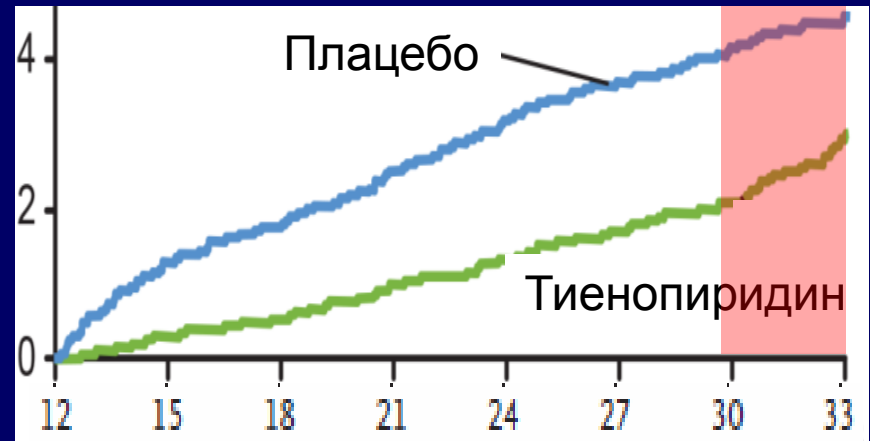
# Исследование DAPT (n=9 961) [ОКС 43%]

Возраст >18 + коронарное стентирование стентом, выделяющим лекарства  
У всех аспиринов 75-162 мг в сутки

## Тромбоз стента



## Инфаркт миокарда

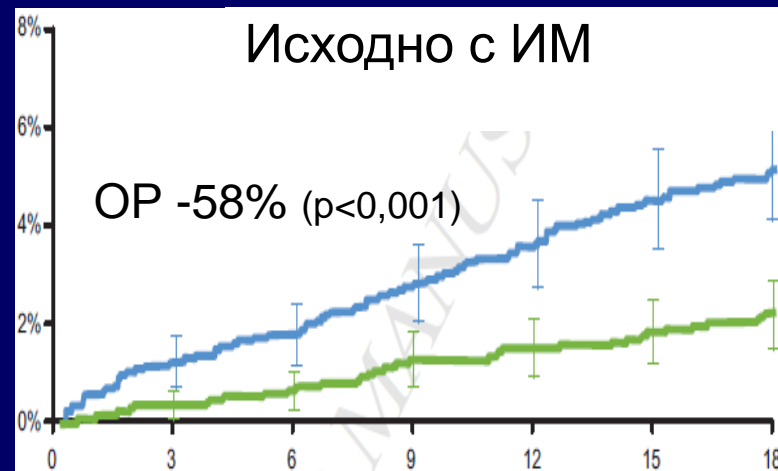
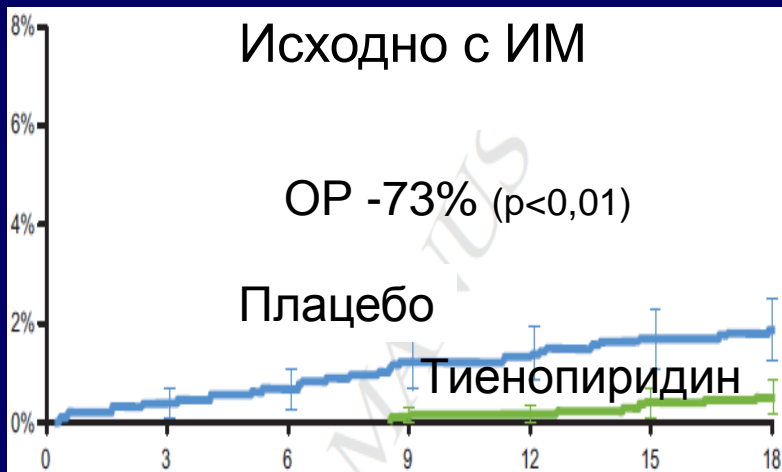


месяцы после стентирования

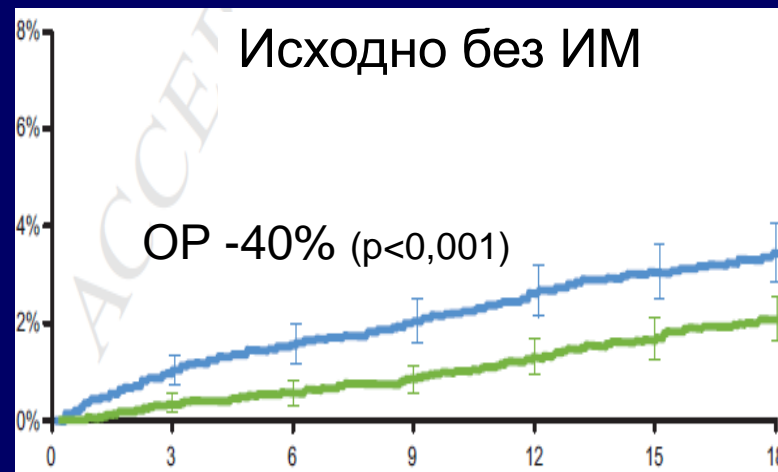
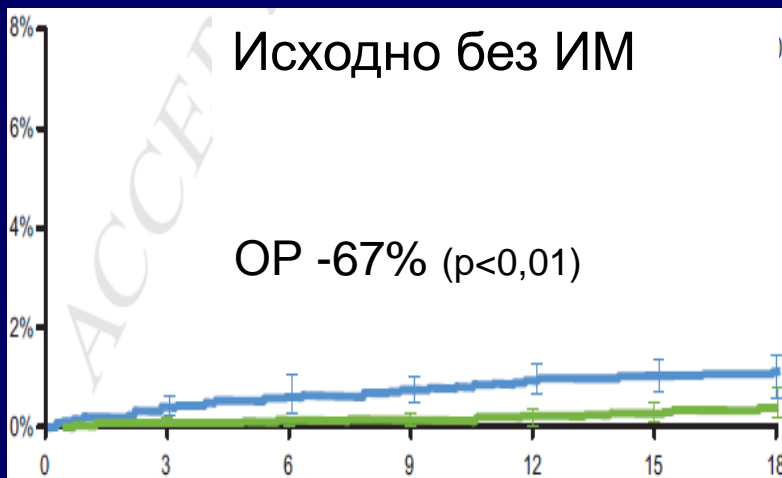
# Исследование DAPT (n=9 961) [ОКС 43%]

## Исходы в зависимости от наличия ИМ при стентировании

### Тромбоз стента



### Инфаркт миокарда



месяцы после рандомизации

# Исследование DAPT (n=9 961) [ОКС 43%]

Возраст >18 + коронарное стентирование стентом, выделяющим лекарства

В добавление к аспирину 75-162 мг в сутки	Δ ОР 30 месяцев против 12 месяцев приема клопидогрела (65%) или прасугрела
Тромбоз стента	-71% (p<0,001)
Смерть, ИМ или инсульт	-29% (p<0,001)
• смерть	+36% (p=0,05)
• ИМ	-53% (p<0,004)
• инсульт	существенно не изменился
Умеренные и тяжелые кровотечения по GUSTO	+61% (p=0,001)
Не сердечно-сосудистая смертность	×2,23 (p=0,002)
смерть от рака	n=31 против 14 (p=0,02)

Продление двойной антиагрегантной терапии  
после установки стента, выделяющего лекарства  
Мета-анализ 10 рандомизированных исследований (n=31 666)

	Δ ОР менее 12 месяцев против более 12 месяцев
Общая смертность	-18% (p<0,05)
сердечная	-7% (p=0,52)
не сердечная	-39% (p<0,05)
ИМ	+70% (p<0,05)
Тромбоз стента (несомненный или вероятный)	×2,5 (p<0,05)
Крупные кровотечения	-38% (p<0,05)

# Продленная двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) при атеросклерозе или ФП

## Мета-анализ 14 рандомизированных исследований (n=69 644)

	ОР длительной ДААТ по сравнению с монотерапией аспирином или ДАТТ менее 6 месяцев
Общая смертность	1,05 (p=0,33)
сердечно-сосудистая	1,01 (p=0,81)
не сердечно-сосудистая	1,04 (p=0,66)

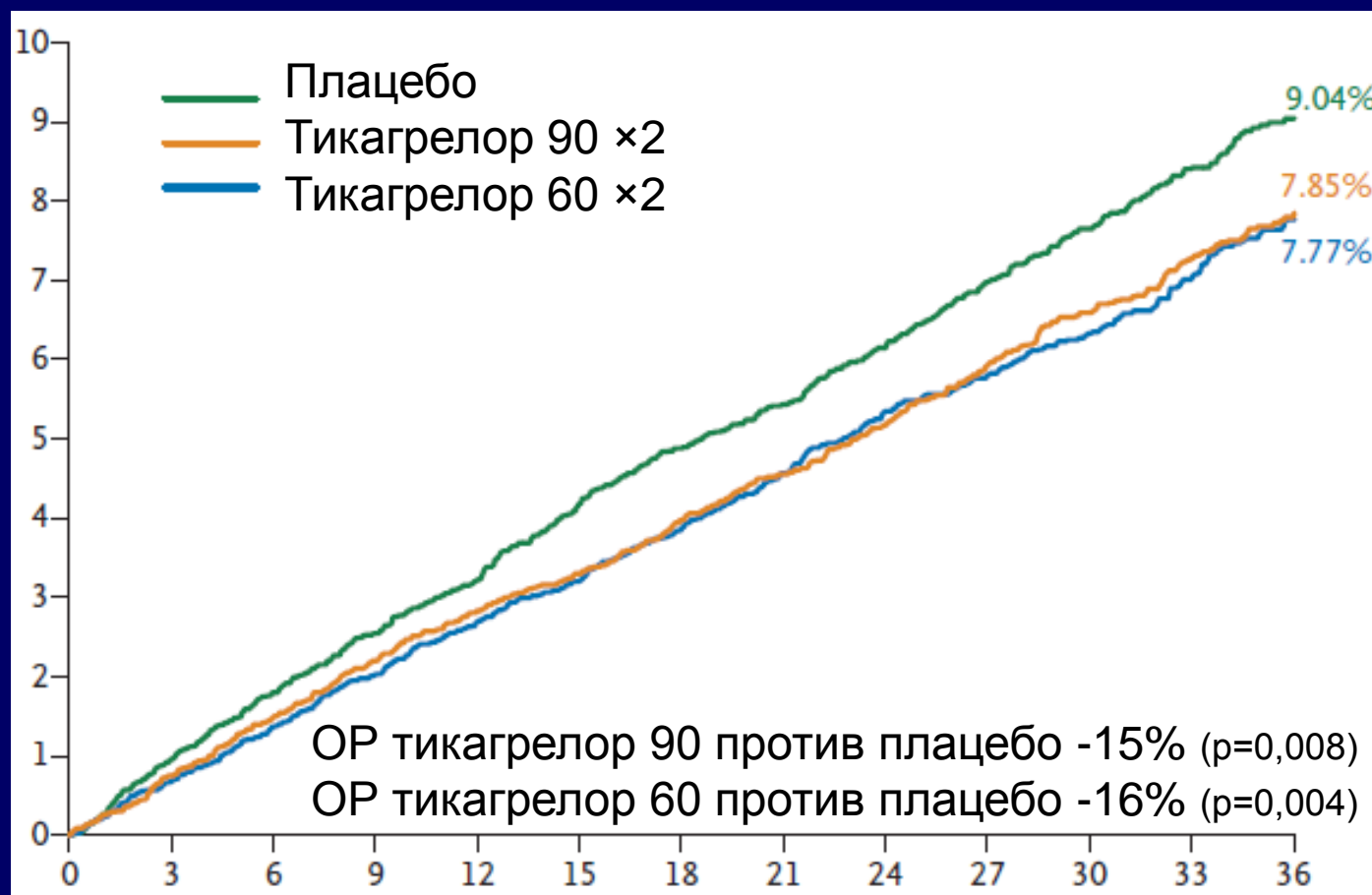
# Исследование PEGASUS (n=21 162): медиана наблюдения 33 месяца

Возраст >50 + “спонтанный” инфаркт миокарда 1-3 года назад + как минимум одно

возраст  $\geq 65$ , сахарный диабет, повторный спонтанный ИМ,

многососудистая КБС, клиренс креатинина <60

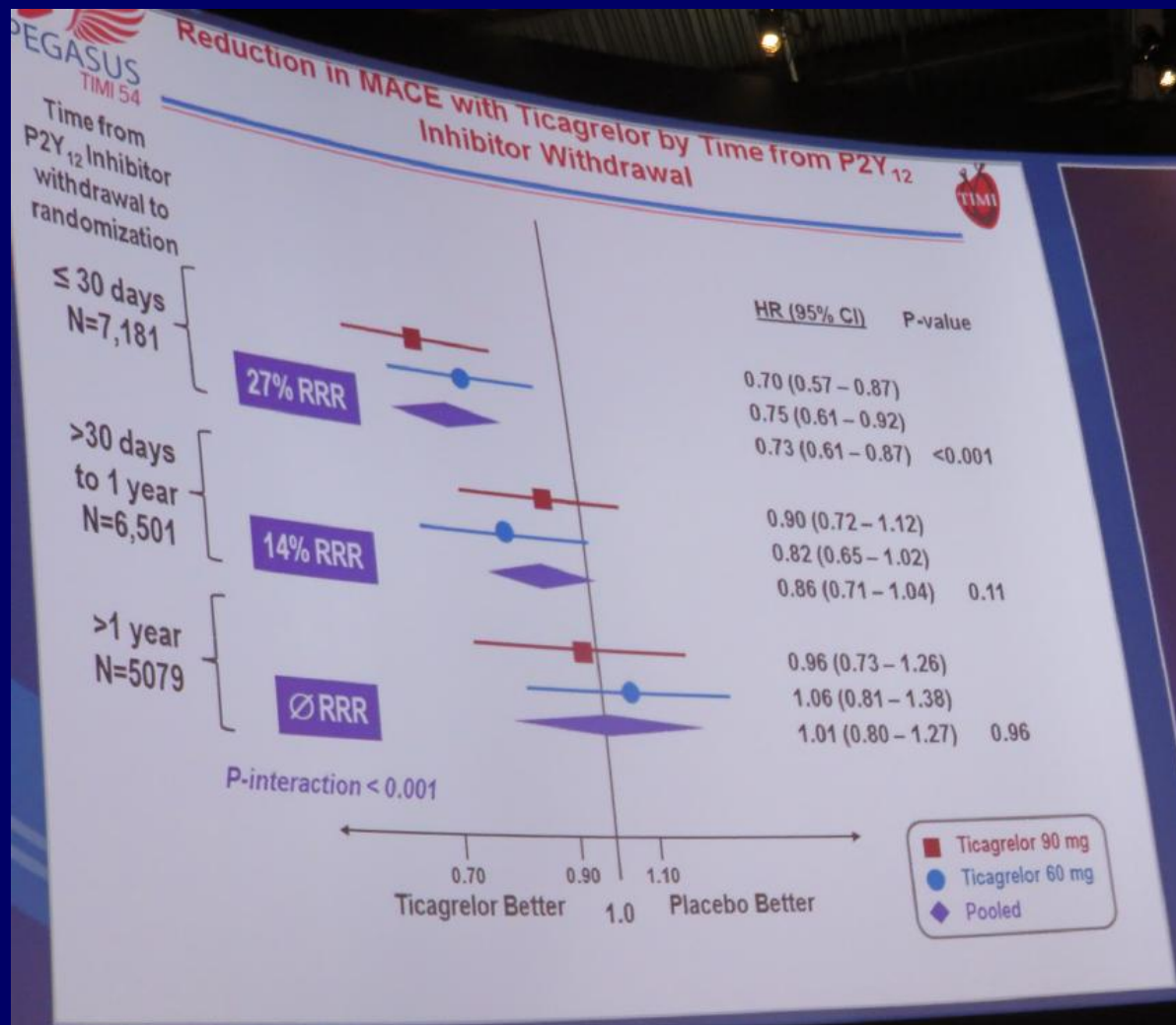
## С-сосудистая смерть, ИМ или инсульт



месяцы

# Исследование PEGASUS (n=21 162). Зависимость эффекта от срока прекращения применения приема ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов до начала изучения

## C-сосудистая смерть, ИМ или инсульт



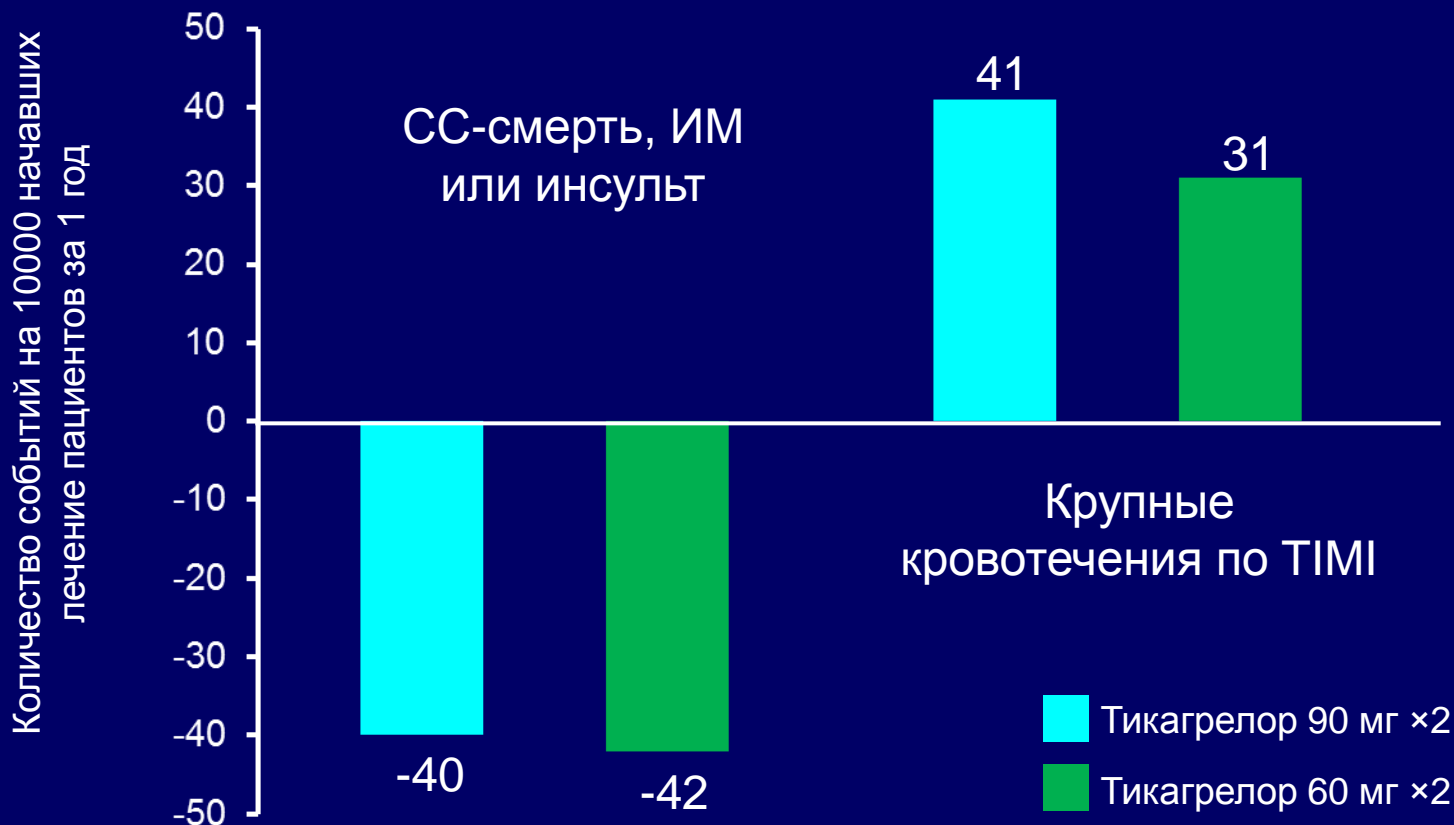
# Исследование PEGASUS (n=21 162): медиана наблюдения 33 месяца

Возраст >50 + “спонтанный” инфаркт миокарда 1-3 года назад + как минимум одно  
возраст ≥65, сахарный диабет, повторный спонтанный ИМ,  
многососудистая КБС, клиренс креатинина <60

В добавление к аспирину 75-150 мг в сутки	Δ ОР по сравнению с плацебо	
	тикагрелор 60 ×2	тикагрелор 90 ×2
<b>Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт</b>	-16% (p=0,004)	- 15% (p=0,008)
• сердечнососудистая смерть	-17% (p=0,07)	-13% (p=0,15)
• ИМ	-16% (p=0,01)	-19% (p=0,004)
• инсульт	-25% (p=0,03)	-18% (p=0,14)
<b>Крупные кровотечения по TIMI</b>	<b>×2,32 (p&lt;0,001)</b>	<b>×2,69 (p&lt;0,001)</b>
<b>Внутричерепные кровотечения</b>	существенно не изменились	существенно не изменились
<b>Смертельные кровотечения</b>	существенно не изменились	существенно не изменились
<b>Общая смертность</b>	существенно не изменилась	существенно не изменилась



# PEGASUS-TIMI 54: соотношение эффективности и безопасности



# Длительная двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) для вторичной профилактики после ИМ

## Мета-анализ 6 рандомизированных исследований (n=33 435)

С-сосудистая смерть,  
ИМ или инсульт

С-сосудистая смерть

ИМ

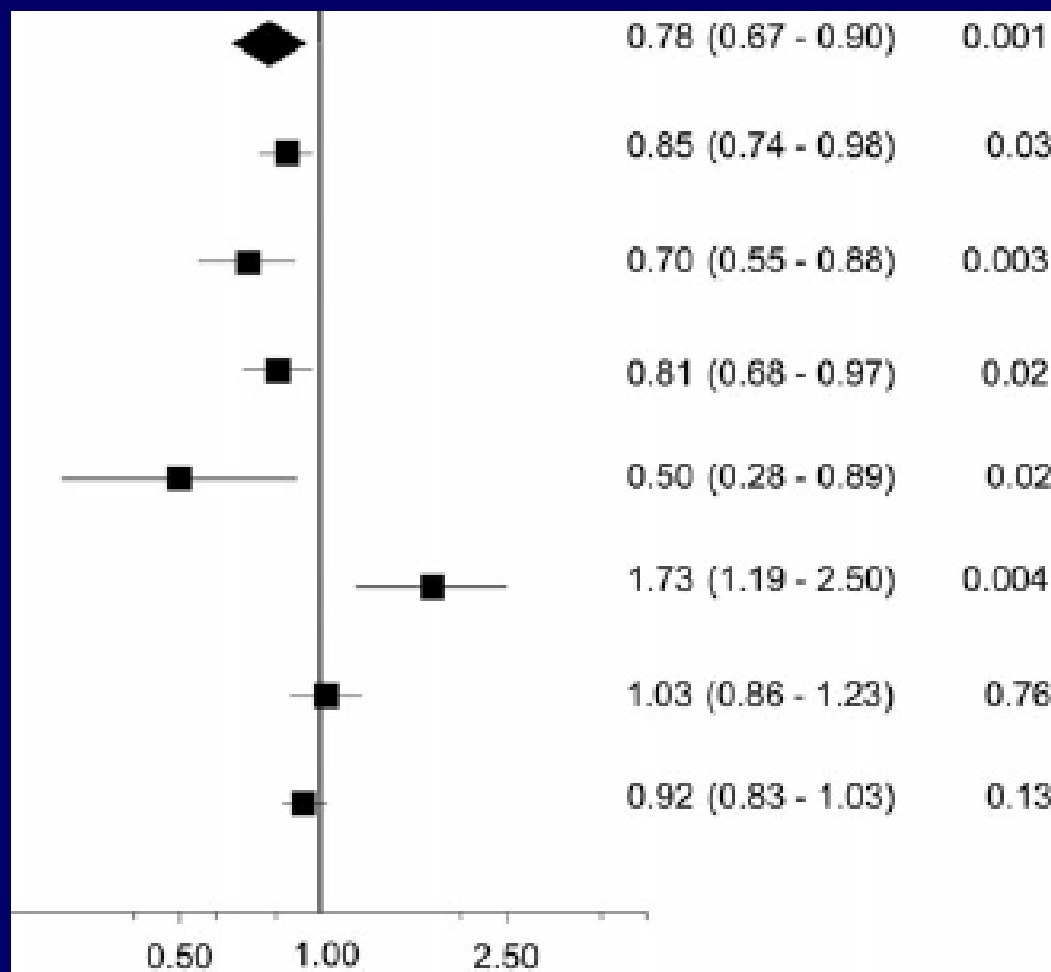
Инсульт

Тромбоз стента

Крупное кровотечение

Не с-сосудистая смерть

Общая смертность



В пользу ДААТ более 1 года  
(в среднем 31 месяц)

В пользу ДААТ до 1 года  
(затем монотерапия аспирином)

# Продленная двойная антиагрегантная терапия после ОКС

## Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению ОКС без подъемов ST (2015)

	Класс	Степень доказанности
Назначение ингибитора рецептора P2Y <sub>12</sub> в добавление к аспирину <b>более, чем на 1 год,</b> может рассматриваться после тщательной оценки риска ишемических осложнений и кровотечений у конкретного больного	<b>IIb</b>	<b>A</b>

# Какова оптимальная длительность двойной антитромбоцитарной терапии у больных, переживших ОКС

## Стандартная длительность

двойной антиагрегантной терапии после ОКС на сегодняшний день составляет 1 год

Возможность ее **сокращения** рассматривается прежде всего у стентированных больных с высоким риском кровотечения, развившимся кровотечением или нуждающихся в срочной операции

Возможность ее **продления** за пределы 1 года не исключается у больных с высоким ишемическим риском, не имеющих свидетельств повышенной опасности кровотечений

В подходах к индивидуализации длительности двойной антиагрегантной терапии после ОКС **остаётся много неясного**