

Школа для практикующих врачей
ТРОМБОЗЫ И СОВРЕМЕННАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ

**Антитромботическая терапия острого коронарного
синдрома без подъёма сегмента ST на ЭКГ**

Проф. Е.П.Панченко

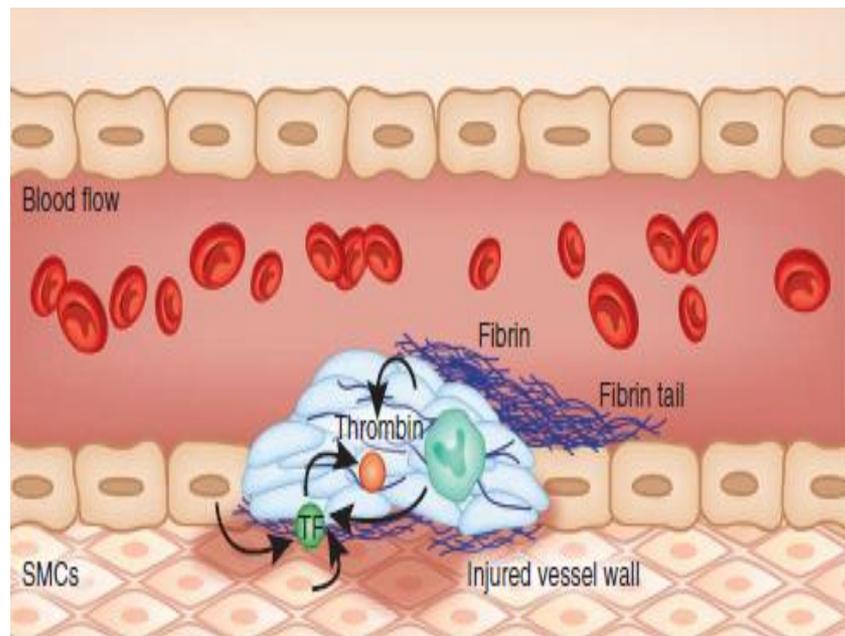
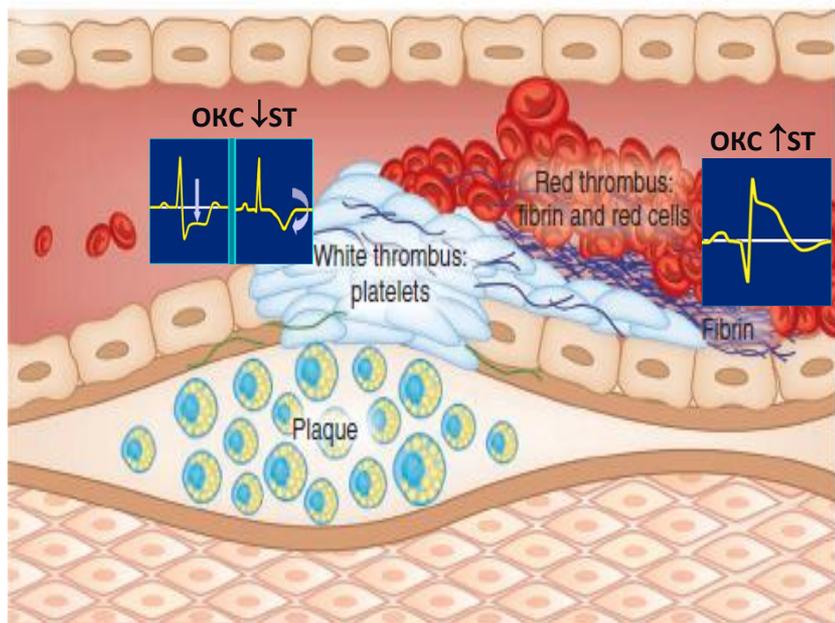
Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова

ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Москва

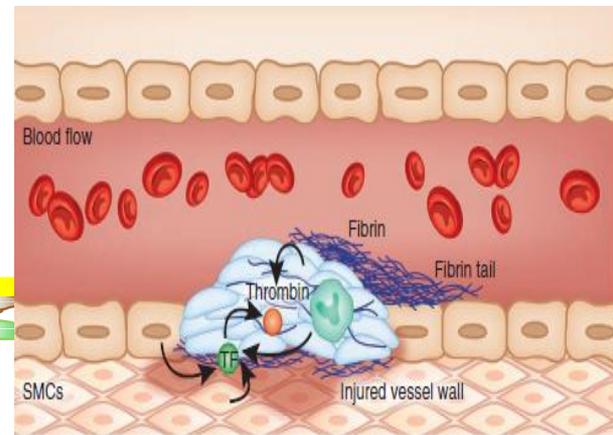
2015г.

Патогенез острого коронарного синдрома

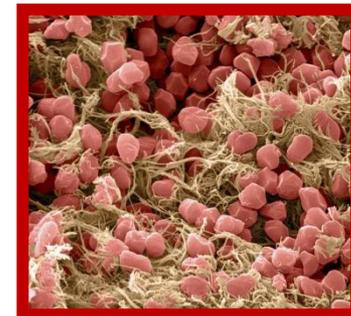
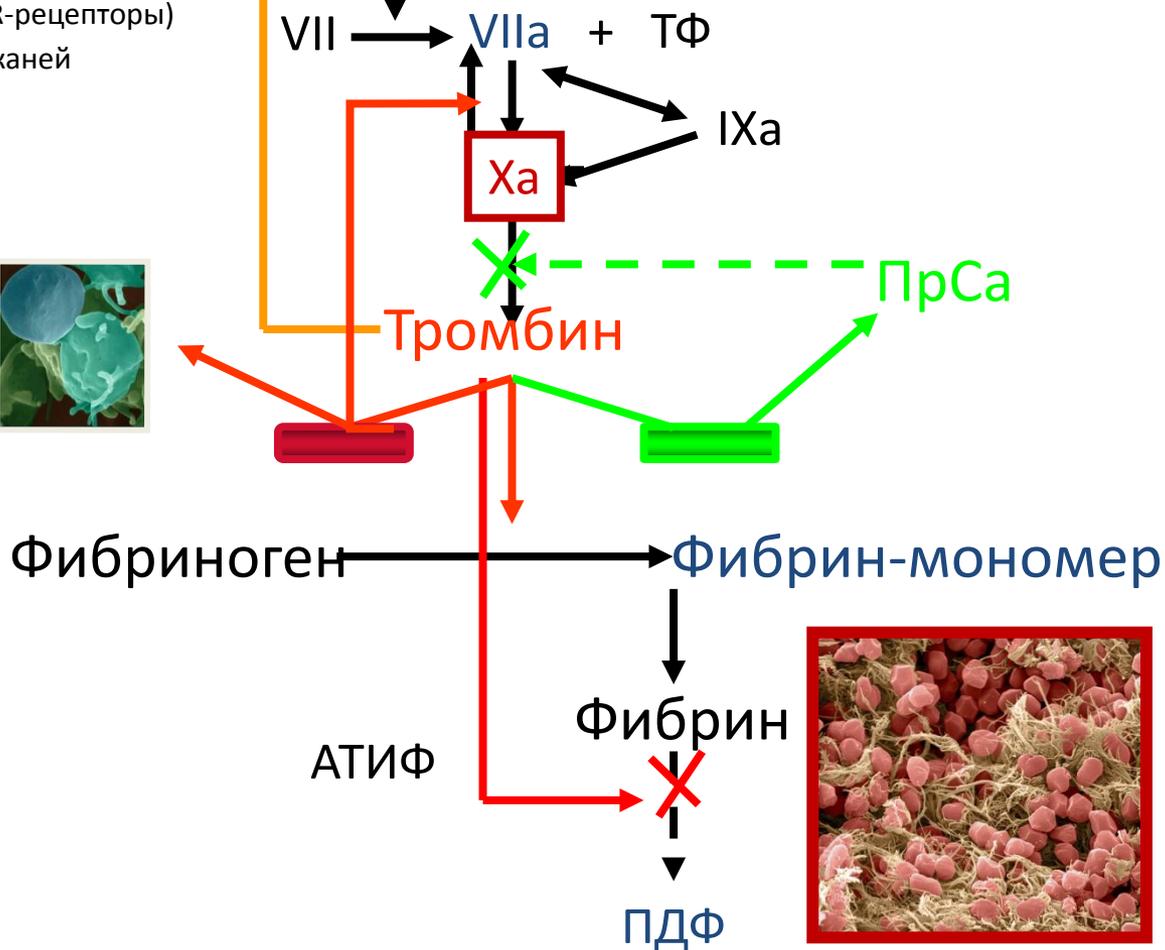
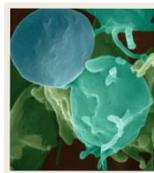
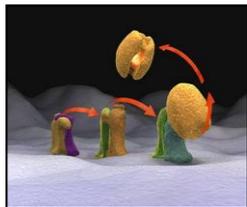


АКТИВАЦИЯ КАСКАДА СВЁРТЫВАНИЯ

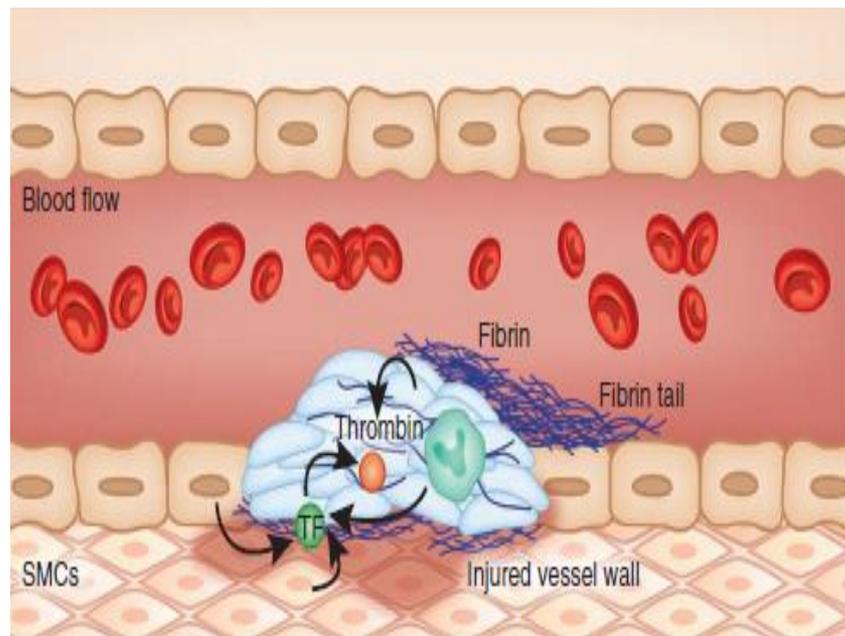
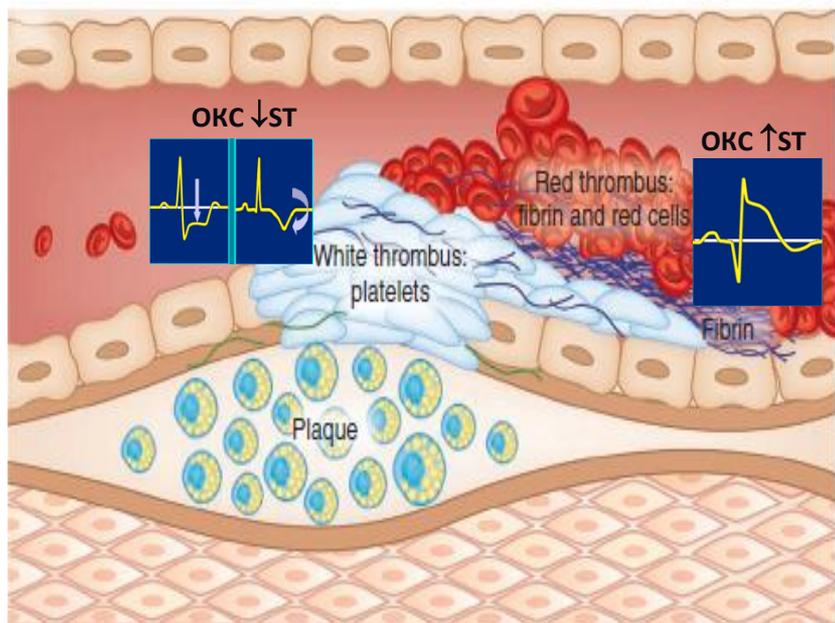
Функции тромбина



активатор клеток (PAR-рецепторы)
регенерация тканей



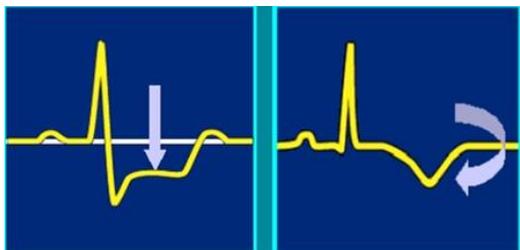
ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА



Два одновременно протекающих процесса:

1. Активация тромбоцитов → Тромбоцитарная «пробка»
2. Активация каскада свёртывания → образование фибрина

ОКС без ↑ ST на ЭКГ



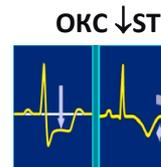
- Антитромбоцитарные препараты
- Антикоагулянты (антитромбины)
- Реваскуляризация миокарда (ЧКВ)

1. ЧКВ – основная стратегия лечения у больных ОКС
2. Антитромботическая поддержка ЧКВ при ОКС

2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention

Circulation 2011, 124:2574-2609: originally published online November 7, 2011

doi: 10.1161/CIR.0b013e31823a5596



Executive Summary : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Chest 2012;141:7S-47S
DOI 10.1378/chest.1412S3

2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non –ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update) : A Report of the American College of

Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines
Hani Jneid, Jeffrey L. Anderson, R. Scott Wright, Cynthia D. Adams, Charles R. Bridges, Donald E. Casey, Jr, Steven M. Ettinger, Francis M. Fesmire, Theodore G. Ganiats, A. Michael Lincoff, Eric D. Peterson, George J. Philippides, Pierre Theroux, Nanette K. Wenger and James Patrick Zidar



Circulation. published online July 16, 2012;
Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2012 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

ОКС БЕЗ ↑ST НА ЭКГ

ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

сентябрь 2011 года

European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu278

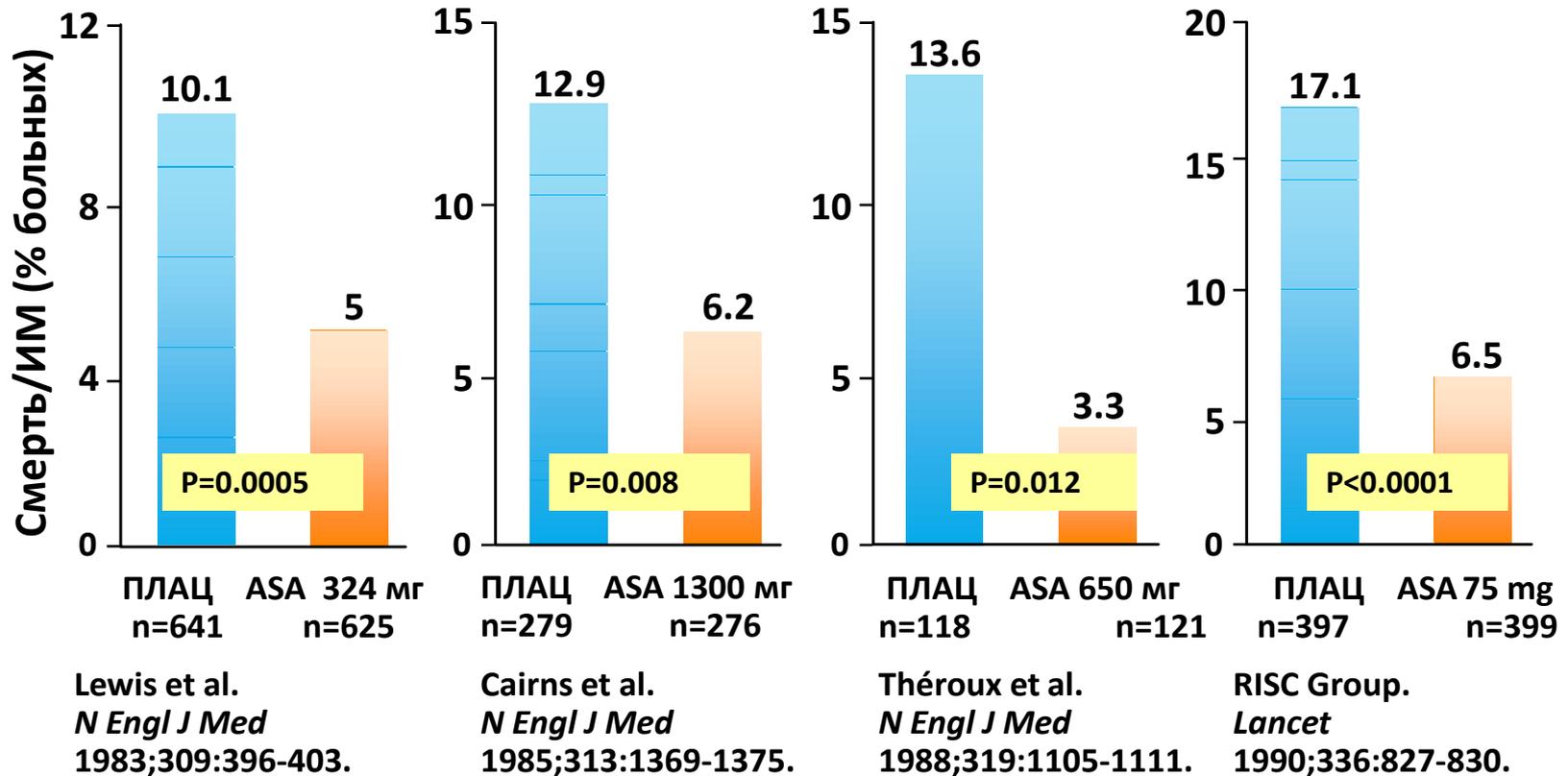
ESC/EACTS GUIDELINES



2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

АСПИРИН

- Назначение аспирина, при отсутствии противопоказаний, показано всем больным с ОКС без подъёма ST (Рекомендации ВНОК, 2001, ЕОК, 2002 и др.)

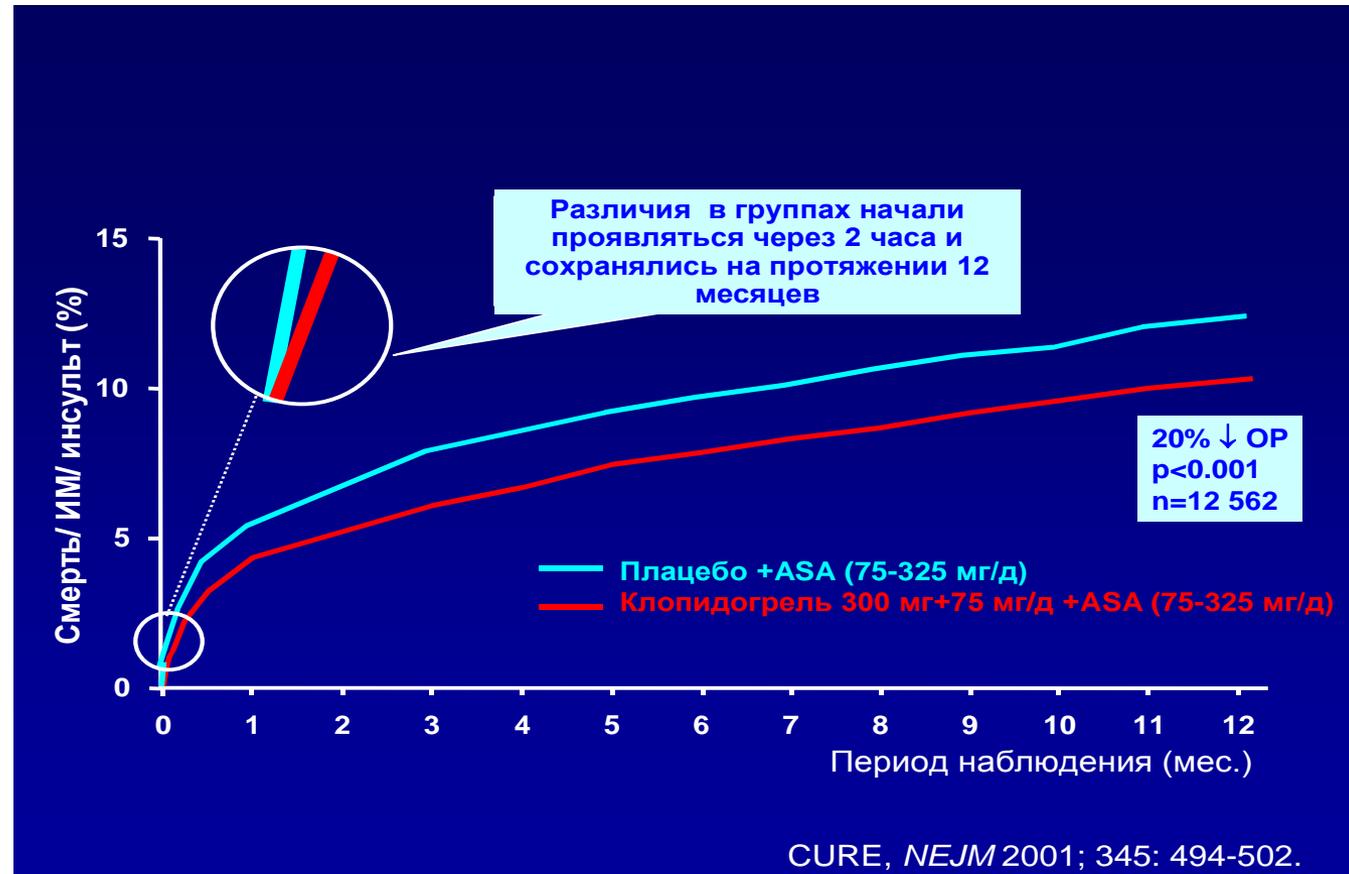


ОКС без \uparrow ST Пероральные антиагреганты (1)

Аспирин (150-300 мг нагрузочная и 75-100 мг поддерживающая дозы) при отсутствии противопоказаний всем, длительно, независимо от стратегии лечения	I	A
Ингибитор P_2U_{12} следует как можно скорее добавить к аспирину и продолжать 12 месяцев, не смотря на то, что это повышает риск кровотечений	I	A
ИПН (предпочтительней не омепразол) рекомендованы больным, получающим двойную антитромбоцитарную терапию, при наличии в анамнезе кровотечения из ЖКТ или ЯБ, и желательны при наличии других ФР: обнаружение <i>H.pilori</i> , возраст ≥ 65 лет, приём стероидов, антикоагулянтов.	I	A
Продление или прекращение приёма ингибиторов P_2U_{12} в течение 12 месяцев после события, послужившего основанием для их назначения, не одобряется не смотря на возможное наличие показаний.	I	C

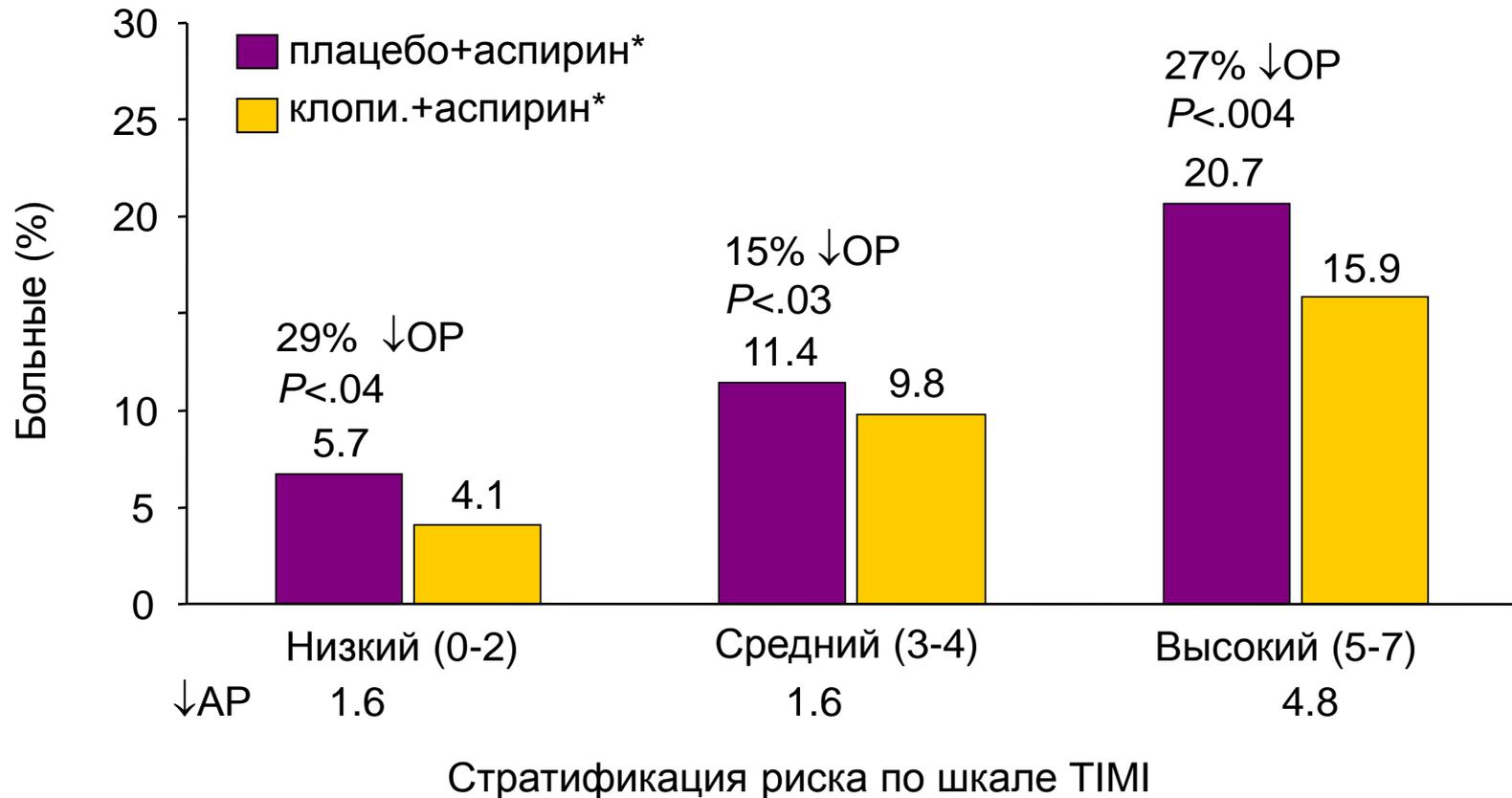
КЛОПИДОГРЕЛ (300+75 мг)

- 12562 больных
- Муж.- 61%, Жен. - 49%
- НС - 61%,
- Изменения ЭКГ - 93%
- ↑ КФК/Тн - 25%
- НФГ - 46%
- ГНМВ - 50%
- β-блокаторы - 78%
- антагонисты Са - 36%
- ингибиторы АПФ - 50%
- статины - 47%



✓ CURE: преимущества комбинации аспирина и клопидогреля проявляются у всех больных ОКС

Первичная конечная точка (ССС/ИМ/ИИ)

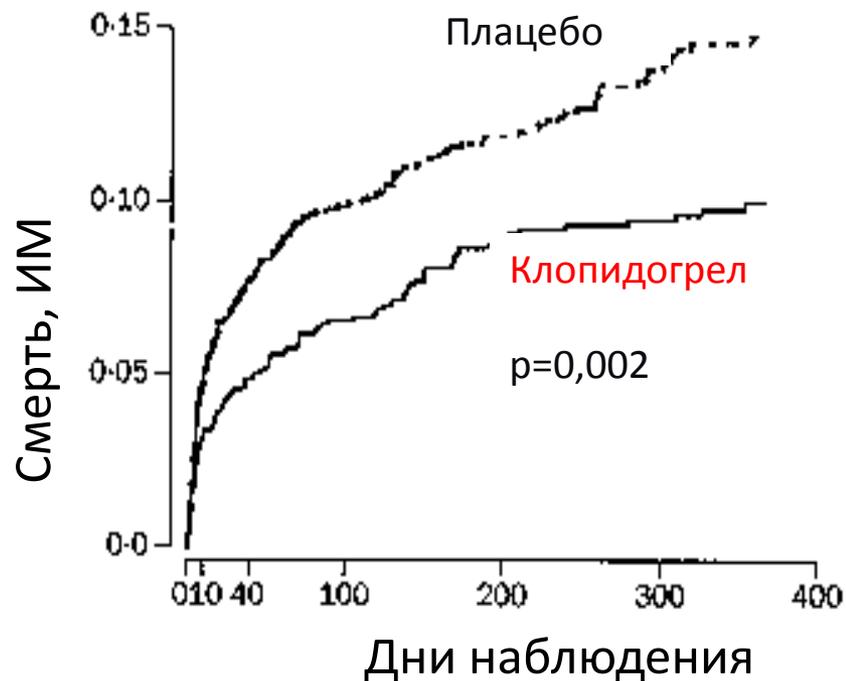
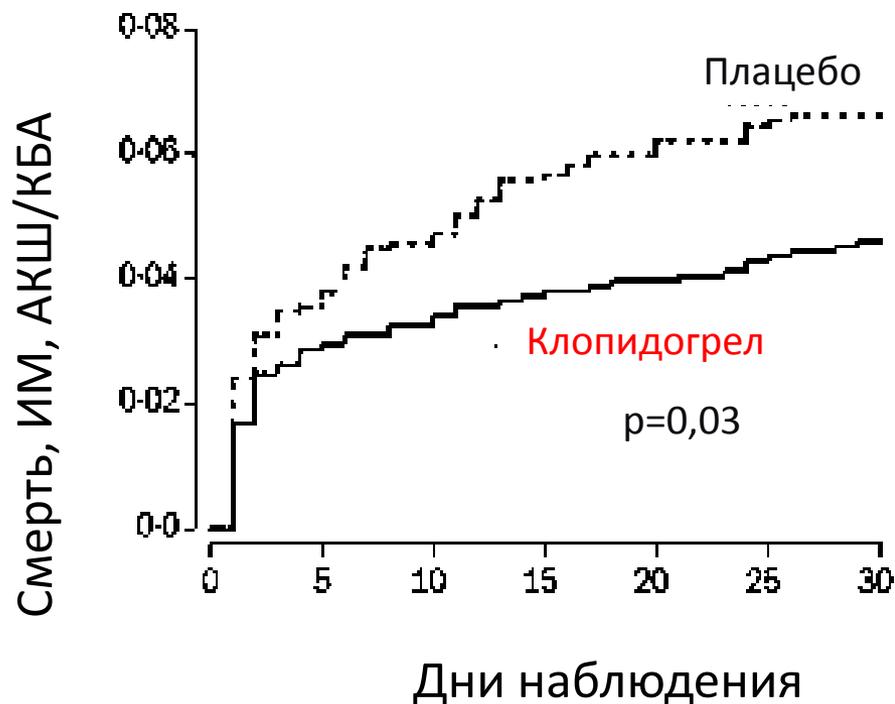


* дополнительно к стандартной терапии
Budaj A, et al. *Circulation*. 2002;106:1622-1626.

Клопидогрел уменьшает риск сердечно-сосудистых эпизодов после ЧКВ у больных ОКС без ↑ ST

(Исследование CURE-PCI)

- Рандомизация: АСП+Плацебо (n=1345) или АСП+Клопидогрел (n=1313)
- 1/4 больных в каждой группе тиенопридины до КБА (причина-стент)
- КБА проводилась в среднем на 10 день



КЛОПИ+АСПИРИН VS АСПИРИН

Исслед.	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная Кон (.)	ССС	Б. кровот.
			Клопи + АСП / Плацебо + АСП (%)		
CURE, 2001 n=12562	↓ST	Медикам.	ССС/ИМ/ИИ 9,3 /11,4 ↓OP=20%	5,1/5,5	3,7/2,7 p=0,001
CURE-PCI n=2658, 2001	↓ST	ЧКВ	ССС/ИМ/РЕВАСК 4,5/6,4 ↓OP=30%	2,4/2, 3	2,7/2,5 p=НЗ

Двойная антитромбоцитарная терапия – становится стандартом лечения у больных ОКС без↑ST

В последнее время...

1. Понимание общности патогенеза ОКС без и с \uparrow ST
2. ЧКВ – основной способ лечения больных с ОКС высокого риска
3. В исследования с новыми антитромботическими препаратами включаются пациенты с любым ОКС и планируемым ЧКВ
4. Новые ингибиторы P_2Y_{12} рецепторов (Празугрел, Тикагрелор)
5. Ренессанс пероральных АКГ у больных, переживших ОКС (Ривароксабан у пациентов, переживших ОКС и ЧКВ +ДАТТ)
6. Новые подходы в антитромботической терапии (ингибиторы PAR-рецепторов - ворапаксар)
7. Позиция при ЧКВ Бивалирудина пошатнулась ???
8. Скажется ли появление стентов нового поколения на длительность двойной АТТ после ЧКВ?
9. Оптимальный состав тройной антитромботической терапии, у пациентов, нуждающихся в приёме пероральных антикоагулянтов ?

Немедленное ЧКВ улучшает исходы у больных с ОКС без ↑ST

Мета-анализ (FRISC-2, ICTUS, RITA-3)
Fox et al., JACC, 2010; 55:2435-45.

- 5 лет наблюдения
- Выявлены независимые факторы риска ССС и ИМ:
- Возраст, СД, ИМ в анамнезе, ↓ST, АГ, $35 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$, стратегия лечения

	Абсолютное ↓ ССС+ИМ при <u>срочном ЧКВ</u> vs планового ЧКВ	
	Низкий- средний риск	Высокий риск
Больные ОКС без ↑ST	2,0-3,8%	11,1%

2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu278

Показания к КАГ и ЧКВ у больных ОКС без ↑ ST на ЭКГ

Рекомендация	Класс	Уровень
<u>Срочная КАГ (< 2 часов)</u> больным с очень высоким риском ишемии (рефрактерная стенокардия, СН, шок, жизнеугрожающие желудочковые аритмии, нестабильная гемодинамика)	I	C
<u>Ранняя инвазивная стратегия (<24 часов)</u> при наличии ≥1 <u>первичного</u> критерия высокого риска	I	A
<u>Инвазивная стратегия (<72 часа)</u> при наличии ≥ 1 критерия высокого риска или рецидива симптомов	I	A
У больных низкого риска без рецидива симптомов рекомендуется верификация ишемии до КАГ	I	A
Выбор между ЧКВ/множ.ЧКВ/АКШ на основе клиники, сопутствующих заболеваний, КАГ (индекс SYNTAX)	I	C
У больных ОКС при ЧКВ значимых стенозов рекомендуются стенты нового поколения	I	A

2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu278

Критерии высокого риска с показаниями к ЧКВ

Первичные критерии

1. Значимое повышение или снижение Tn
2. Динамика ST или T (симптомная или немая)
3. Сумма баллов по GRACE > 140

Вторичные критерии

4. СД
5. СКФ < 60 мл/мин/1,73м²
6. ФВ < 40%
7. Ранняя постинфарктная стенокардия
8. Недавнее ЧКВ
9. АКШ в анамнезе
10. Средний-высокий риск по GRACE

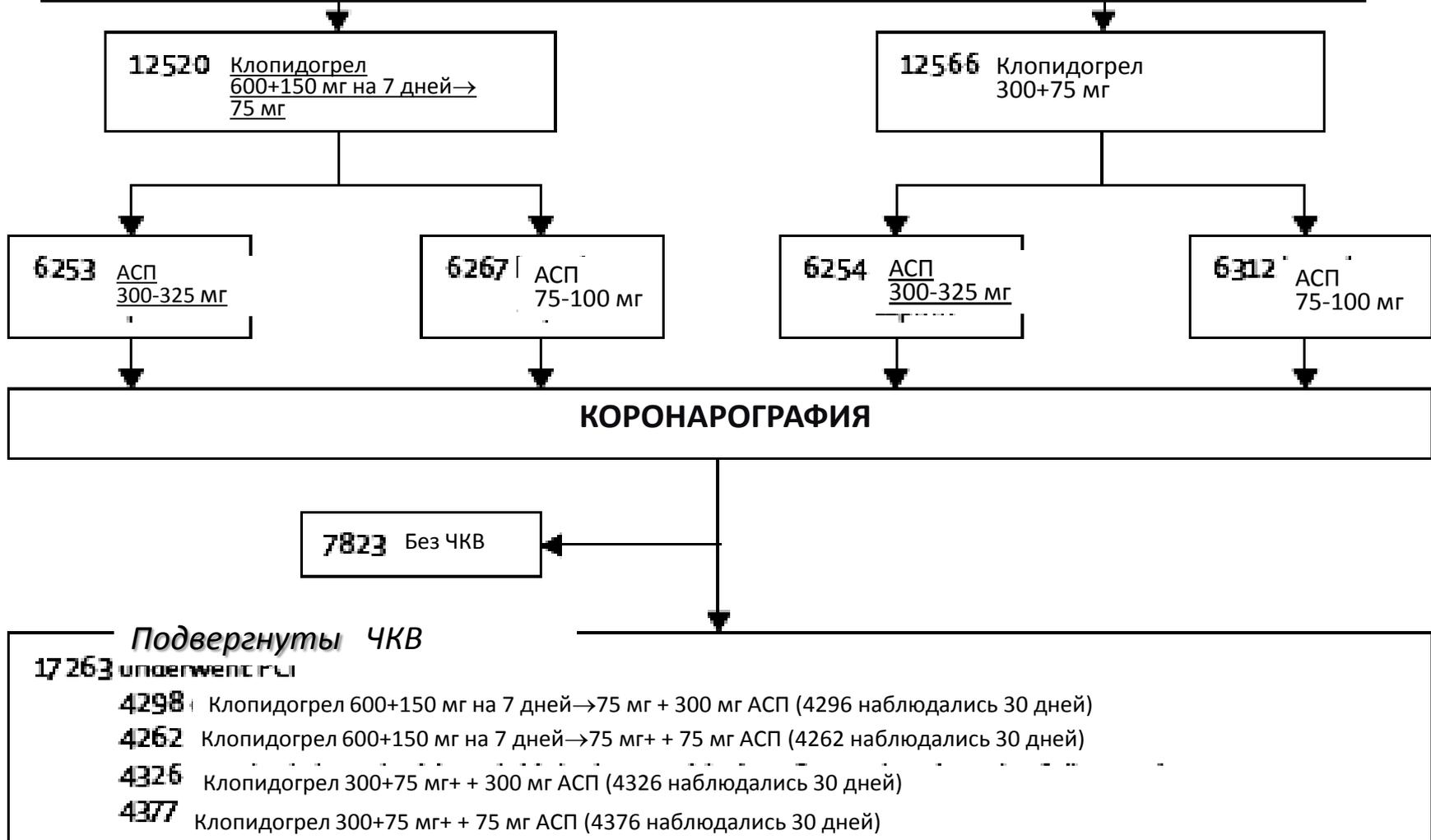
НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ P₂U₁₂+АСПИРИН vs КЛОПИ (300+75 мг)+АСПИРИН

Исслед.	Новая комбинация	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная КТ	ССС	Б. кровот.
CURRENT OASIS 7 2010 n=25086	Клопи 600+150 (7дн)→ 75мг	↓ST- 63% ↑ ST- 37%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 4,2/ 4,4 ↓ ОР=14% <u>Тромбоз стента</u> ↓ОР=31%	2,1/2,2	2,5 / 2,0 p=0,01
TRITON TIMI28 2007 n=13608	Празу- грел 60+10 мг	↓ST- 74% ↑ ST- 26%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,9/12,1 ↓ОР=27% <u>Тромбоз стента</u> 1,1 /2,4,p<0,001	2,1/2,4	2,4/1,8,p=0,03 При АКШ 13,4/3,2,p<0,001
PLATO* 2009 n=18624	Тикагре- лор* 180 мг+ 90 мгx2р	↓ST- 59% ↑ ST- 38%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,8/11,7 p=0,001 ↓ОР=16%	4,0/5,0 p=0,001	11,6/11,2 – ВСЕ 4,5/3,8 p=0,03 –без АКШ

*- Допустимая доза клопи (300-600)+75 мг

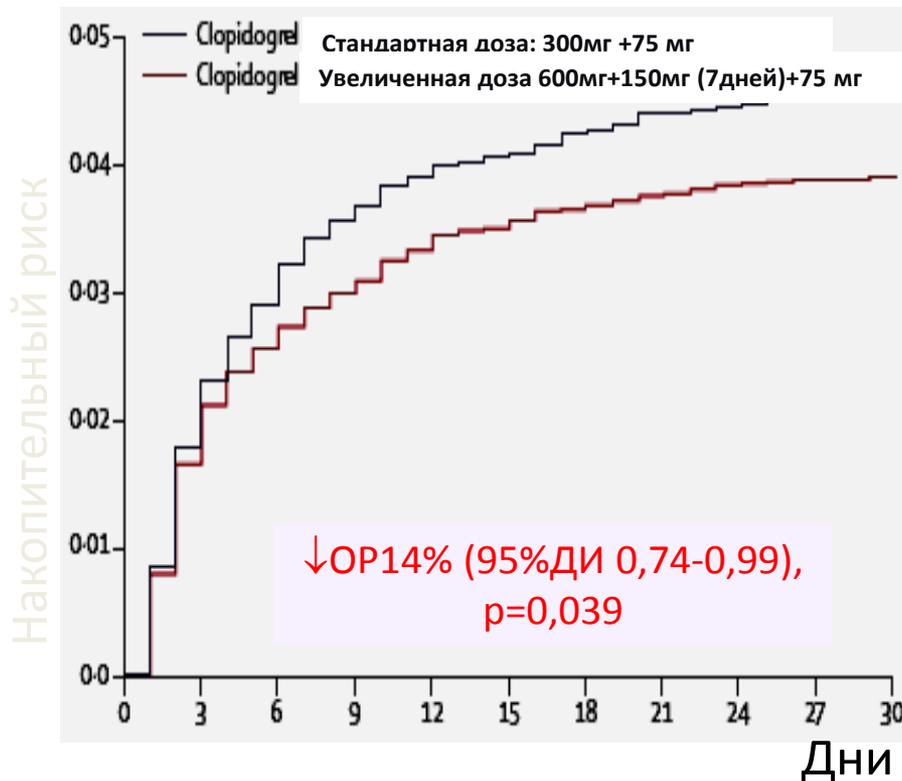
Дизайн исследования

- 25 086 больных с ОКС (НС/ИМ без подъема ST 70.8%, ИМ с подъемом ST 29.2%)
- Планируемое раннее инвазивное лечение (<24 ч) с ЧКВ
- Ишемические изменения на ЭКГ (80.8%) или повышение маркеров некроза (42%)

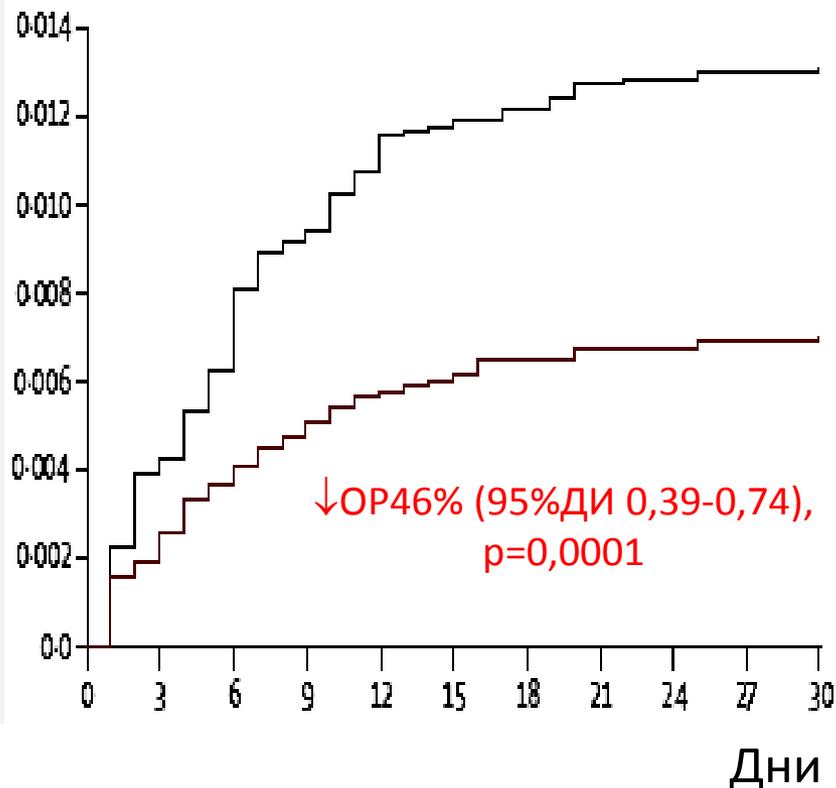


ДВОЙНАЯ ПРОТИВ СТАНДАРТНОЙ ДОЗЫ КЛОПИДОГРЕЛА У БОЛЬНЫХ ОКС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧКВ

РИСК ССС/ИМ/ИИ



РИСК ТРОМБОЗА СТЕНТА (КАГ)



ССС/ИНФАРКТ/ИНСУЛЬТ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ОКС (анализ подгрупп)

	2N	Event (%)		HR (95% CI)	Clopidogrel dose comparison	
		Double dose	Standard dose		p	p for interaction
Overall	17263	330 (3.9)	392 (4.5)	0.86 (0.74-0.99)	0.039	
UA/NSTEMI	10899	196 (3.6)	232 (4.2)	0.87 (0.72-1.06)	0.167	
STEMI	6364	134 (4.2)	160 (5.0)	0.83 (0.66-1.05)	0.117	0.817

PLATO. Дизайн исследования

НС/ИМбезQ (средний и высокий риск)
ИМ с \uparrow ST (только если перв. ЧКВ)
Все АСП; леченные и не леченные клопы;
Рандомизация в течение 24 после эпизода

Клопидогрел

300 мг нагрузочная доза
75 мг поддерживающая;
(дополн. 300 мг можно перед ЧКВ)

Тикагрелор

180 мг нагрузочная доза
90 мг два раза в день поддерж.
(дополн. 90 мг перед ЧКВ)

12 мес. – максимальное наблюдение
(минимально 6-месяцев после последнего пациента)

Первичная КТ: • ССС/ИМ/ИИ

Вторичные КТ: • ССС/ИМ/ИИ у больных с инвазивным лечением
• СС/ИМ/ИИ/рец. ишемия/ТИА/др. арт. тромбозы

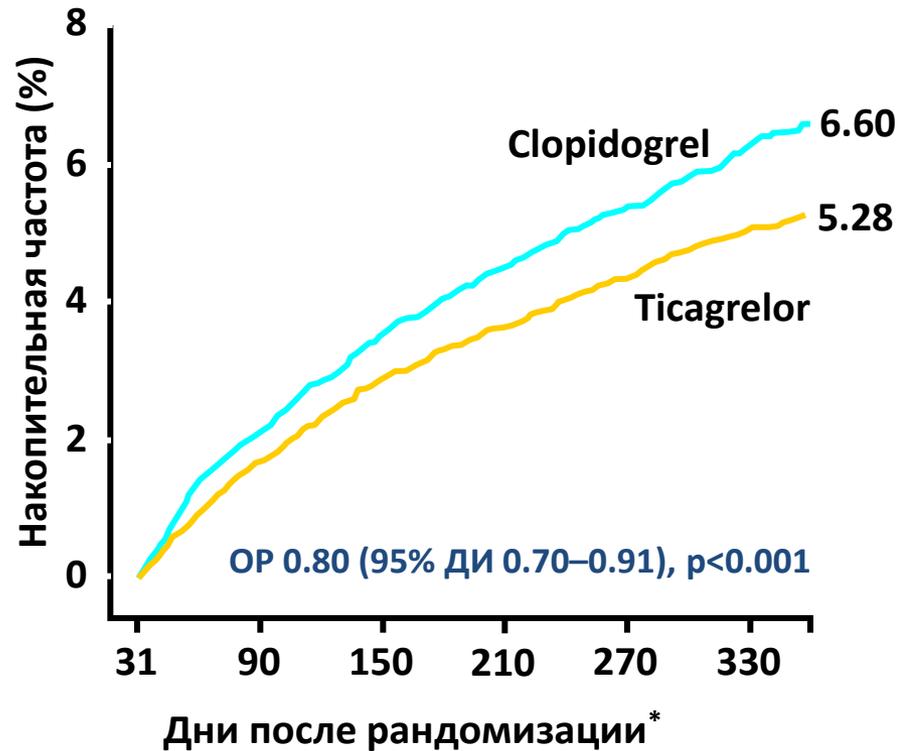
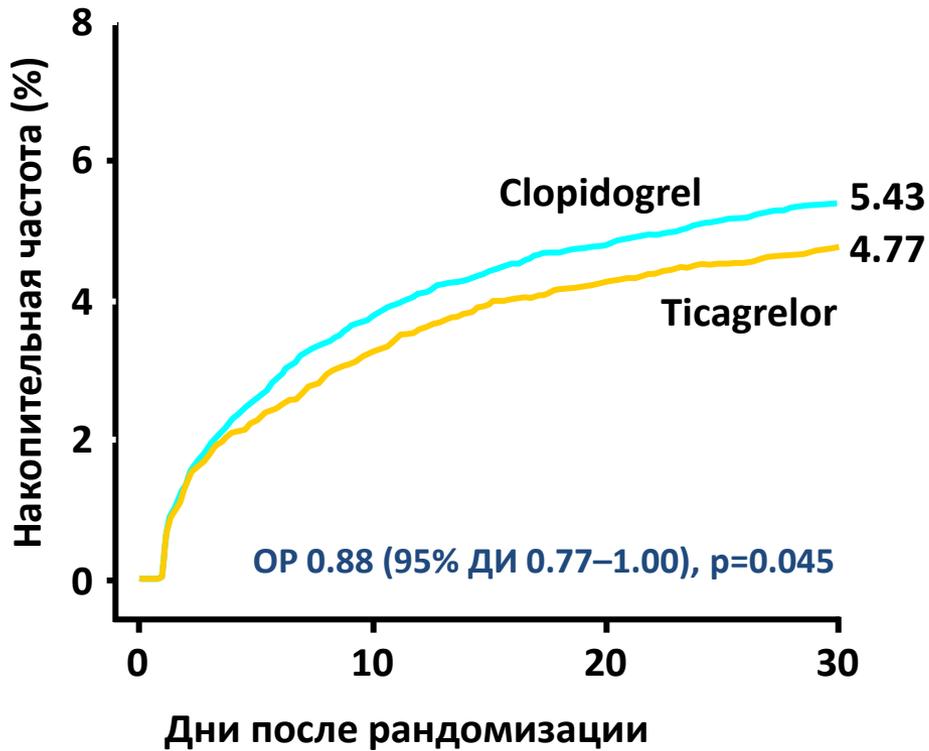
PLATO: исследуемая популяция



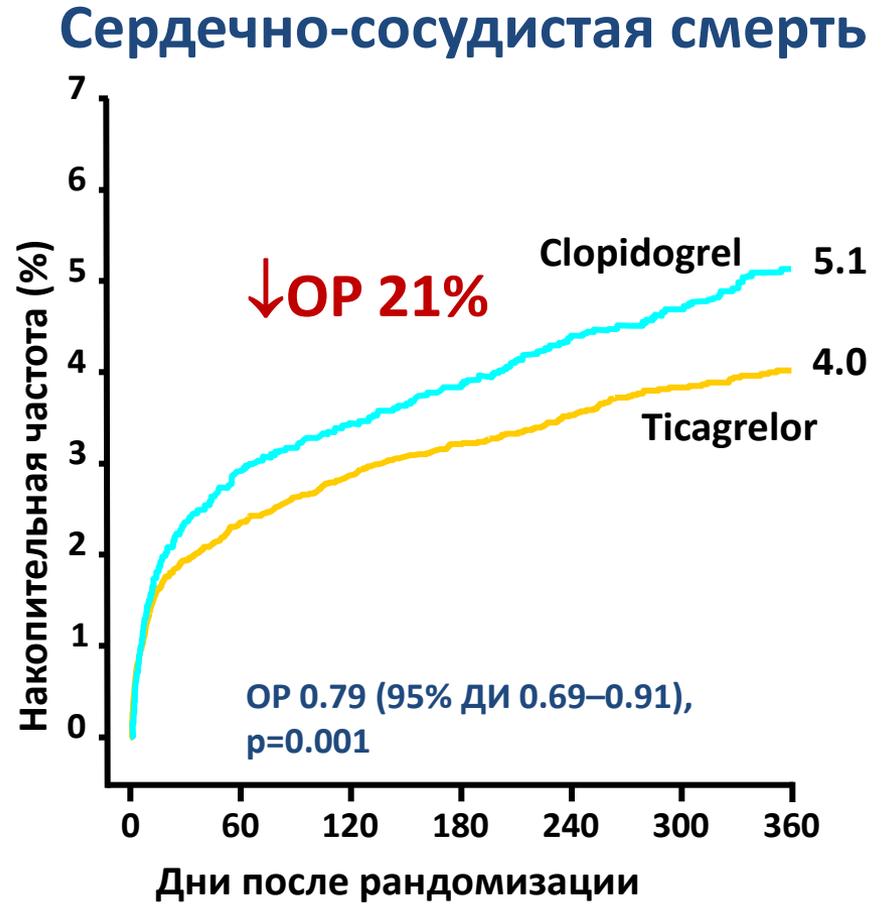
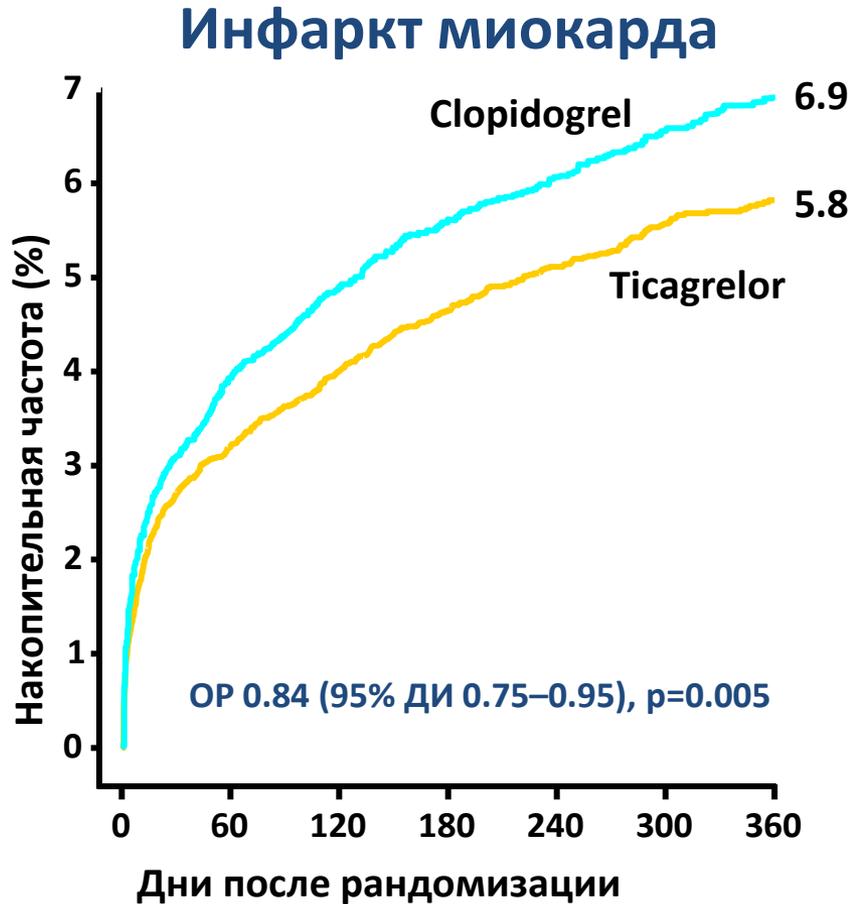
✓ Больные, включённые в исследование PLATO, в соответствии с критериями исследования соответствуют группам среднего и высокого риска
 т.е. результаты исследования относятся к больным среднего и высокого риска

	ТИКАГРЕЛОР (n=9333)	Клопидогрел (n=9291)
Медиана возраста, лет	62,0	62,0
Возраст ≥75 лет, n (%)	1396 (15,0)	1482 (16,0)
Женщины, n (%)	2655 (28,4)	2633 (28,3)
Сердечно-сосудистые факторы риска, n (%)		
▪ привычное курение	3360 (36,0)	3318 (35,7)
▪ артериальная гипертензия	6139 (65,8)	6044 (65,1)
▪ дислипидемия	4347 (46,6)	4342 (46,7)
▪ сахарный диабет	2326 (24,9)	2336 (25,1)
В анамнезе, n (%)		
▪ инфаркт миокарда	1900 (20,4)	1924 (20,7)
▪ чрескожное коронарное вмешательство	1272 (13,6)	1220 (13,1)
▪ аортокоронарное шунтирование	532 (5,7)	574 (6,2)
На ЭКГ при включении в исследование, n (%)		
▪ подъем сегмента ST, стойкий	3497 (37,5)	3511 (37,8)
▪ депрессия сегмента ST	4730 (50,7)	4756 (51,2)
▪ инверсия зубца T	2970 (31,8)	2975 (32,0)
Положительные результаты тропонина I, n (%)	7965 (85,3)	7999 (86,0)

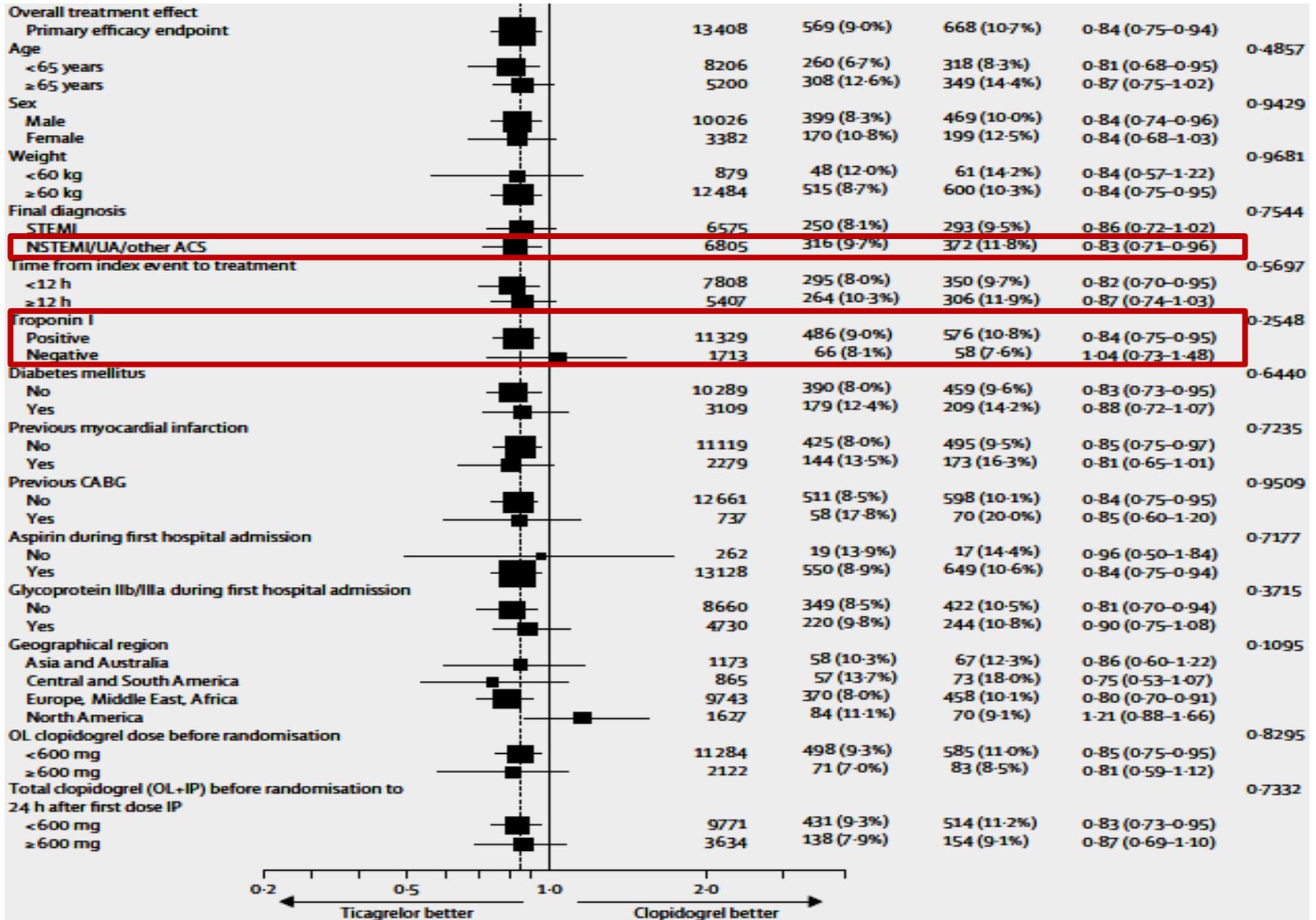
Первичная конечная точка (ССС+ИМ+ИИ)



Вторичные конечные точки эффективности

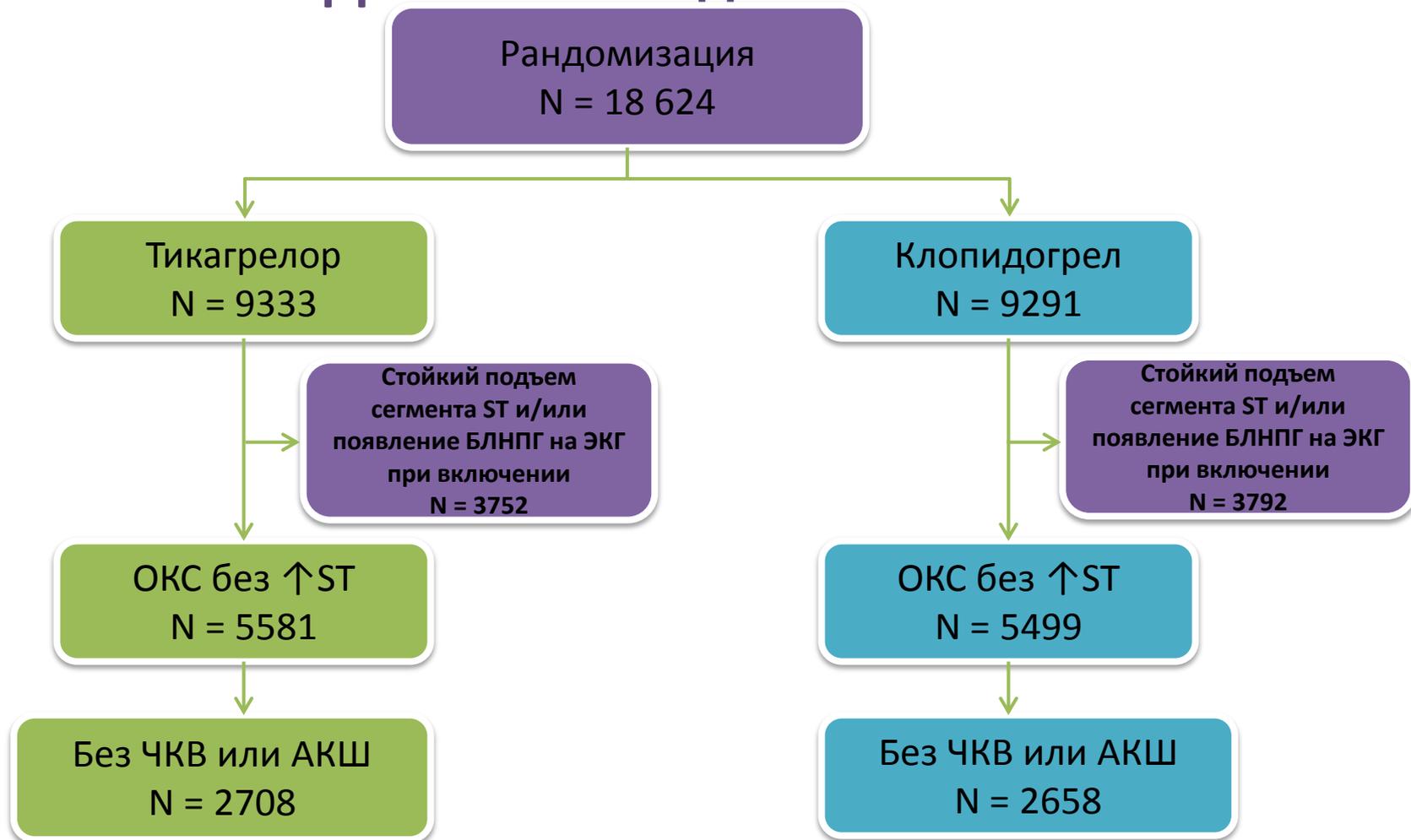


PLATO INVASIVE: АНАЛИЗ ПОДГРУПП



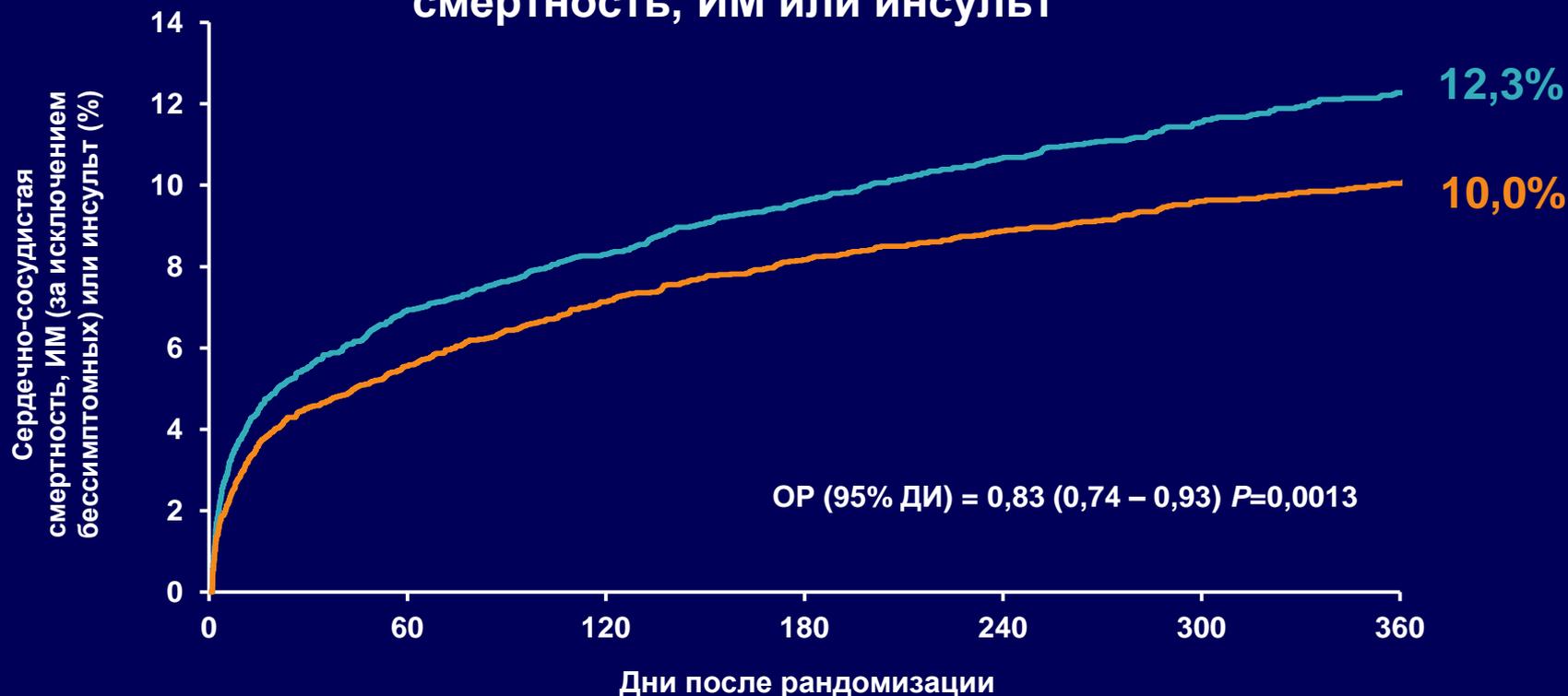
Тикагрелор и клопидогрел у больных ОКС без ↑ST в зависимости от реваскуляризации

Дизайн исследования



Эффективность (все пациенты с ОКС без ↑ST)

Сердечно-сосудистая смертность, ИМ или инсульт

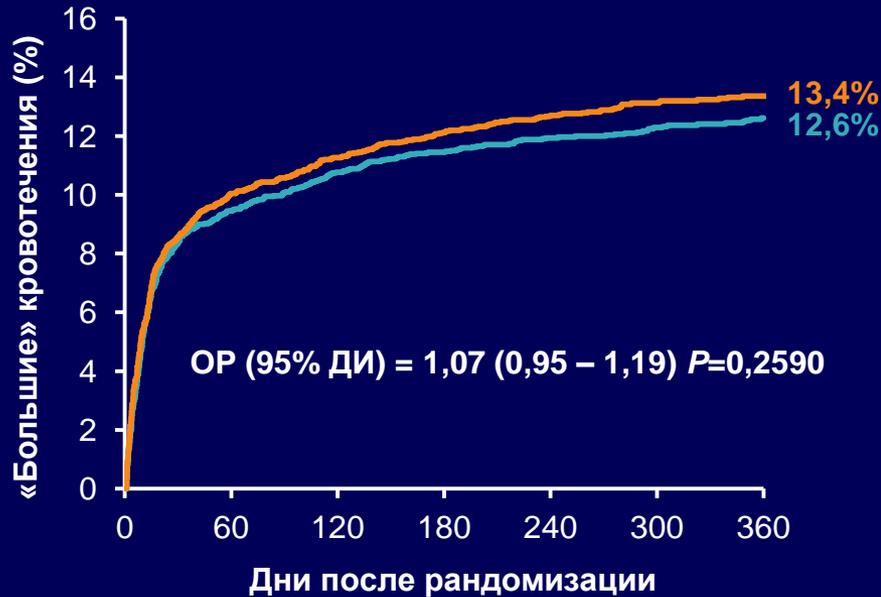


Количество пациентов, у которых еще не произошло оцениваемого события

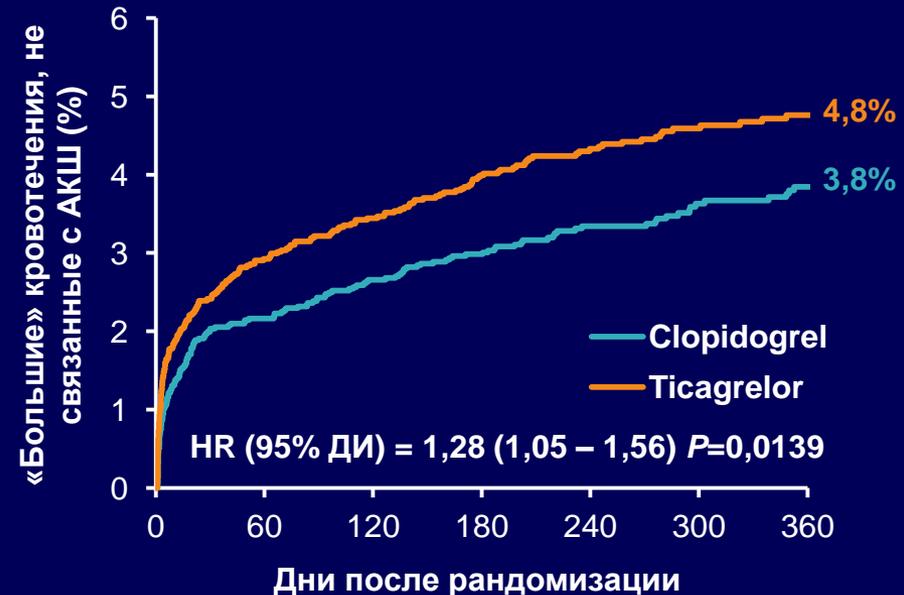
Клопидогрел	5499	5019	4924	4768	3924	2999	2395
Тикагрелор	5581	5152	5036	4888	4056	3112	2417

Безопасность (все пациенты с ОКС без ↑ST)

«Большие» кровотечения



«Большие» кровотечения, не связанные с АКШ



Количество пациентов, у которых еще не произошло оцениваемого события

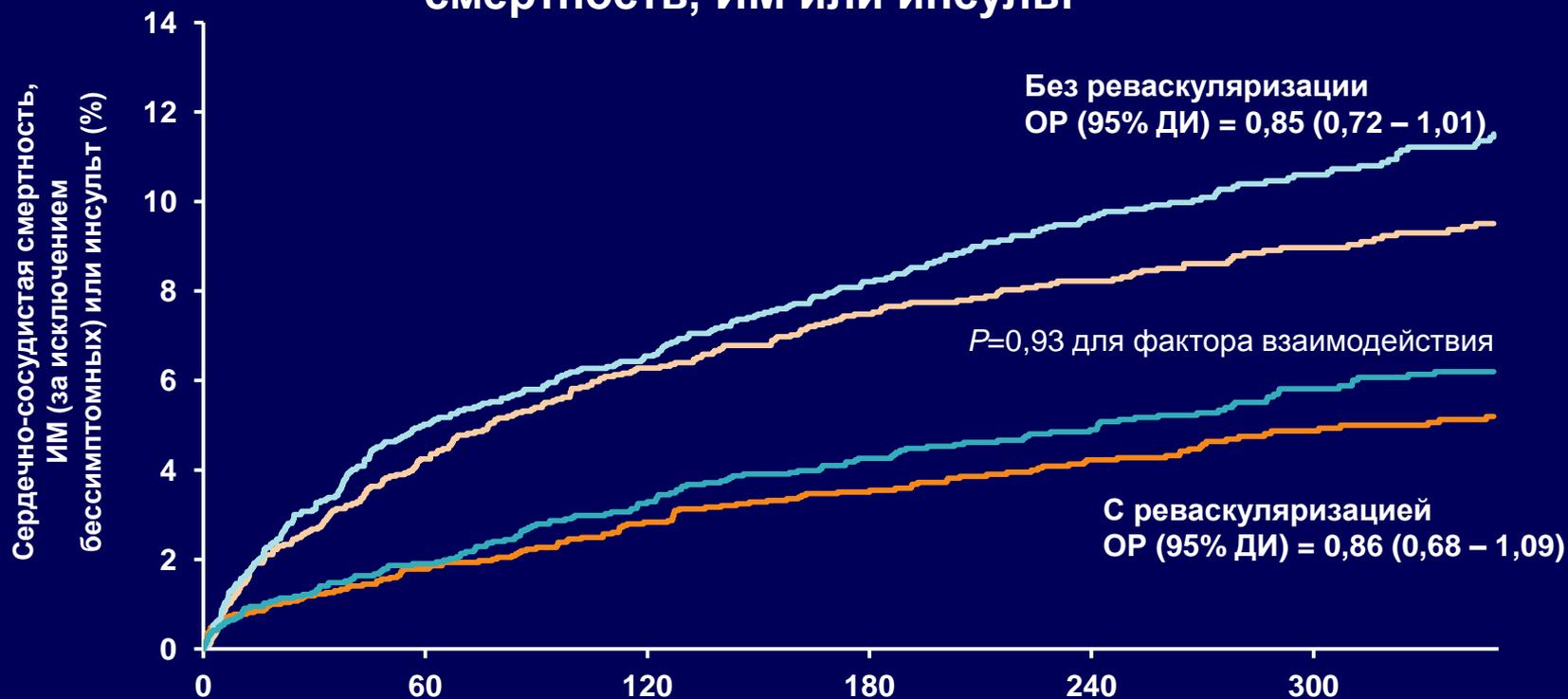
Клопидогрел	5434	4211	3956	3811	3006	2212	2000
Тикагрелор	5516	4166	3904	3725	2943	2183	1965

Количество пациентов, у которых еще не произошло оцениваемого события

Клопидогрел	5434	4470	4230	4086	3232	2389	2164
Тикагрелор	5516	4413	4161	3987	3152	2347	2119

Эффективность (пациенты с ОКС без ↑ST в зависимости от реваскуляризации)

Сердечно-сосудистая смертность, ИМ или инсульт



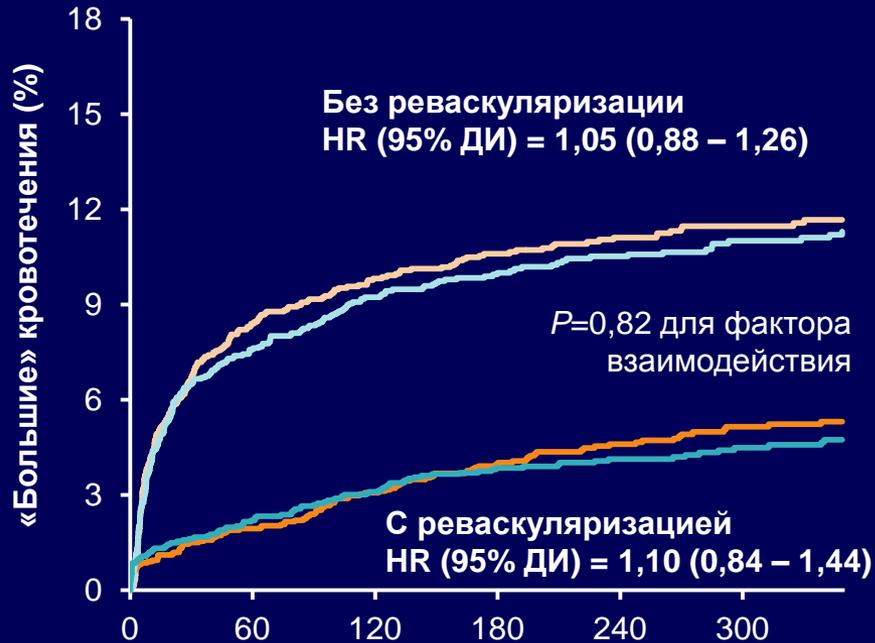
Дни после рандомизации, начиная с Дня 10

— Клопидогрел, без реваскуляризации
— Клопидогрел, с реваскуляризацией

— Тикагрелор, без реваскуляризации
— Тикагрелор, с реваскуляризацией

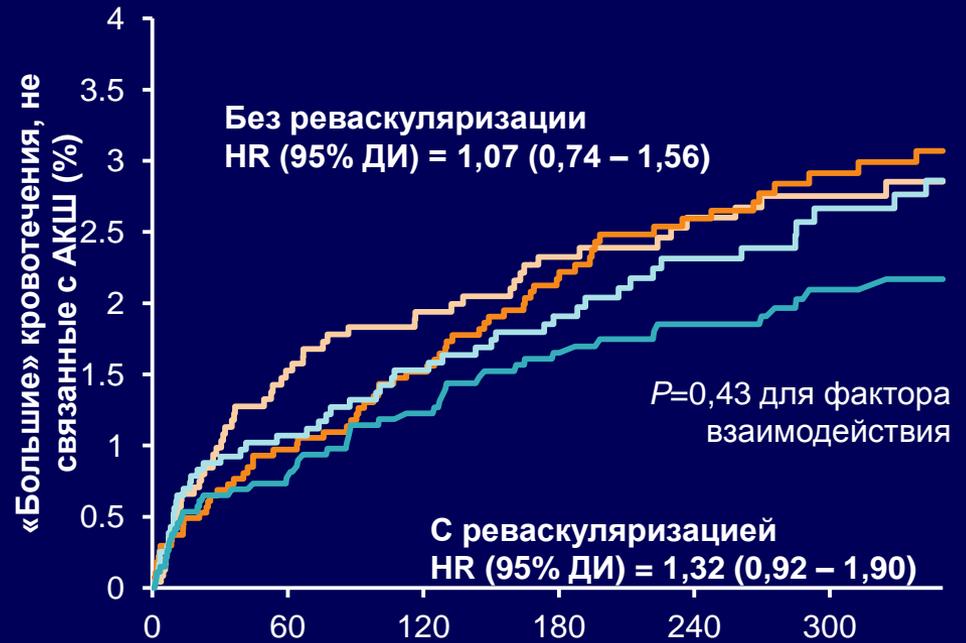
ОКС без ↑ST Безопасность в зависимости от проведения реваскуляризации

«Большие» кровотечения



— Клопидогрел, без реваскуляризации
— Клопидогрел, с реваскуляризацией

«Большие» кровотечения, не связанные с АКШ



— Тикагрелор, без реваскуляризации
— Тикагрелор, с реваскуляризацией

ОКС без \uparrow ST Пероральные антиагреганты (1)

Аспирин (150-300 мг нагрузочная и 75-100 мг поддерживающая дозы) при отсутствии противопоказаний всем, длительно, независимо от стратегии лечения

I A

Ингибитор P_2U_{12} следует как можно скорее добавить к аспирину и продолжать 12 месяцев, не смотря на то, что это повышает риск кровотечений

I A

ИПН (предпочтительней не омепразол) рекомендованы больным, получающим двойную антитромбоцитарную терапию, при наличии в анамнезе кровотечения из ЖКТ или ЯБ, и желательны при наличии других ФР: обнаружение *H.pilori*, возраст ≥ 65 лет, приём стероидов, антикоагулянтов.

I A

Продление или прекращение приёма ингибиторов P_2U_{12} в течение 12 месяцев после события, послужившего основанием для их назначения, не одобряется не смотря на возможное наличие показаний.

I C

ОКС без ↑ ST Пероральные антиагреганты (2)

<p><u>Тикагрелор</u> (180+90мгх2р/день) рекомендован <u>всем</u> больным <u>среднего и высокого риска</u> (↑тропонина) <u>независимо от стратегии лечения и предварительно назначенного клопидогрела, в последнем случае клопидогрел следует отменить</u>)</p>	I	B
<p><u>Празугрел</u> (60+10 мгх1р/день) рекомендован для больных не получивших P₂U₁₂ ингибиторы (особенно у больных <u>СД</u>) <u>с известной коронарной анатомией и планируемым ЧКВ</u> если нет высокого риска жизнеугрожающих <u>кровотечений</u> или других противопоказаний*</p>	I	B
<p><u>Клопидогрел</u> (300+75 мг/день) рекомендован в случае, <u>если больной не может получить тикагрелор и празугрел</u></p>	I	A
<p>Нагрузочная доза клопидогрела в 600 мг (+ 300 мг перед ЧКВ после нагрузочной дозы 300 мг) рекомендована для больных, подвергаемых ЧКВ, в случаях, когда недоступен тикагрелор и празугрел</p>	I	B
<p>Поддерживающая доза клопидогрела в 150 мг может быть рассмотрена на протяжении первых 7 дней у больных, подвергнутых ЧКВ без высокого риска кровотечений</p>	IIa	B

Ранняя инвазивная стратегия (до КАГ)

Рекомендация	Класс	Уровень	Доказательства
Ингибитор рецепторов P2Y ₁₂ (<u>клопидогрел</u> <u>или тикагрелор</u>) в дополнение к аспирину в течение 12 месяцев у пациентов, первоначально получавших терапию в рамках ранней инвазивной стратегии или стратегии, ориентированной на степень выраженности ишемии	I	B	CURE ¹ , CURRENT-OASIS 7 ² , PLATO ³ , PLATO неинвазивное субисследование ⁴
new Представляется обоснованным выбирать <u>тикагрелор</u> <u>вместо клопидогрела</u> у пациентов, первоначально получавших терапию в рамках ранней инвазивной стратегии или стратегии, ориентированной на степень выраженности ишемии	Ia	B	PLATO ³ , PLATO неинвазивное субисследование ⁴

- Противопоказания и другие требования инструкции по применению сохраняют свою силу
- 1. Yusuf S и соавт. N Engl J Med 2001;345:494–502
- 2. Mehta SR и соавт. N Engl J Med 2010;363:930–942
- 3. Wallentin L и соавт. N Engl J Med 2009;361:1045–1057

- 4. James SK и соавт. BMJ 2011;342:d3527
- 5. Amsterdam EA и соавт. J Am Coll Cardiol published online September 23, 2014; DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017

Наибольшие преимущества блокаторов IIb/IIIa рецепторов были обнаружены в «доклопидогреловую» эру

Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;**28**:1598–1660.

ИНГИБИТОРЫ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ЧКВ

CAPTURE

PRISM-PLUS

PURSUIT

N=12,296

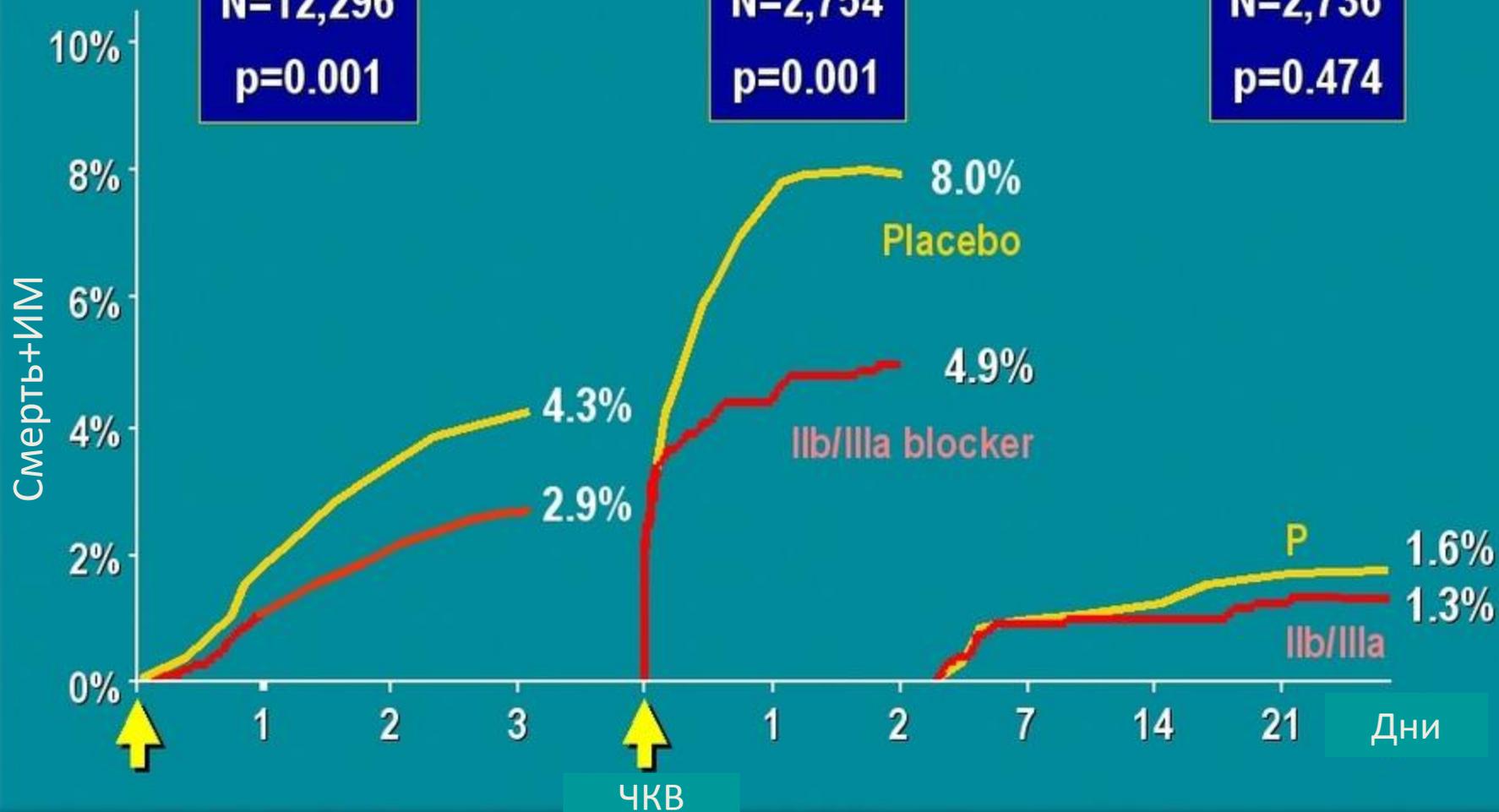
p=0.001

N=2,754

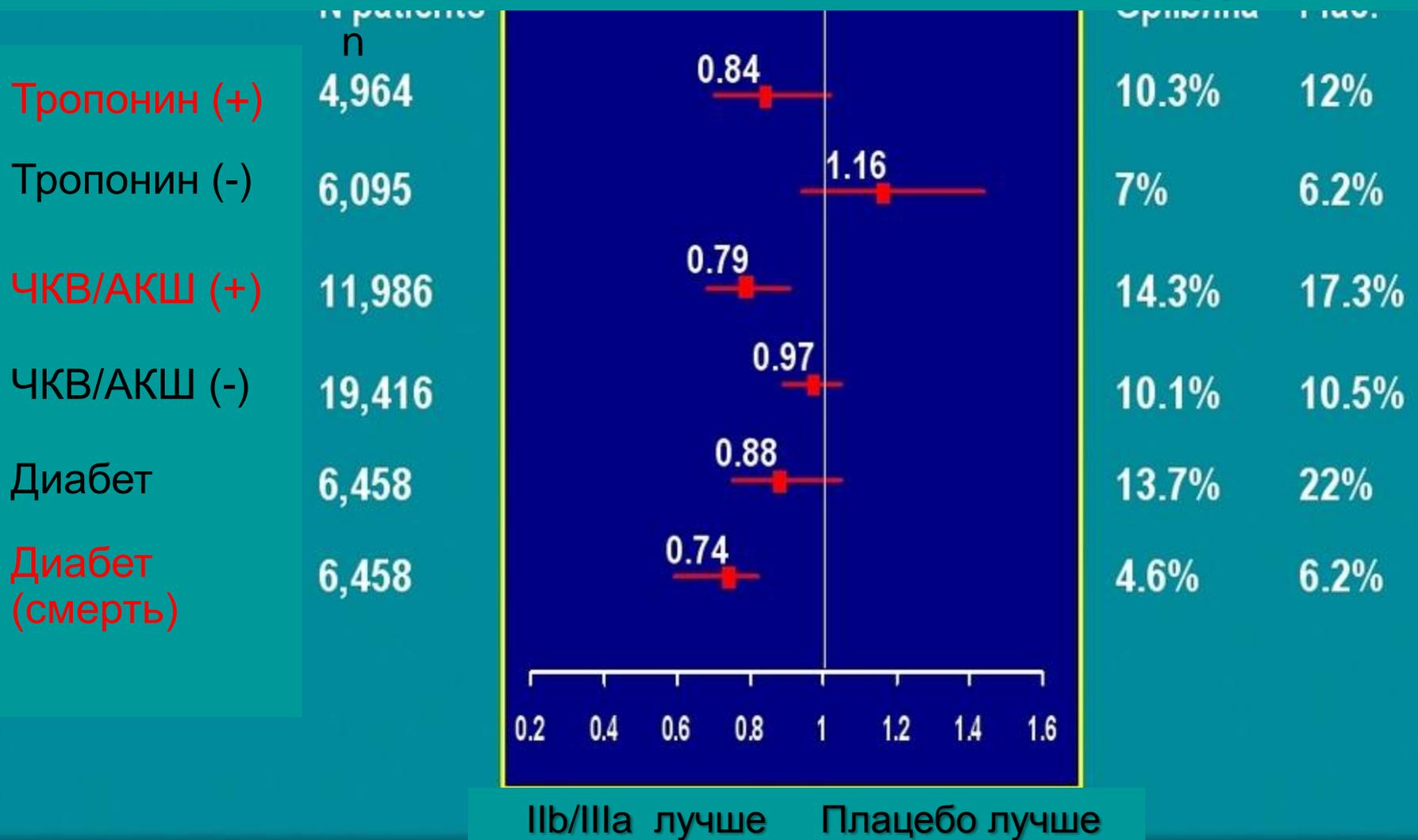
p=0.001

N=2,736

p=0.474



ИНГИБИТОРЫ IIb/IIIa. СМЕРТЬ И ИМ ЗА 30 ДНЕЙ

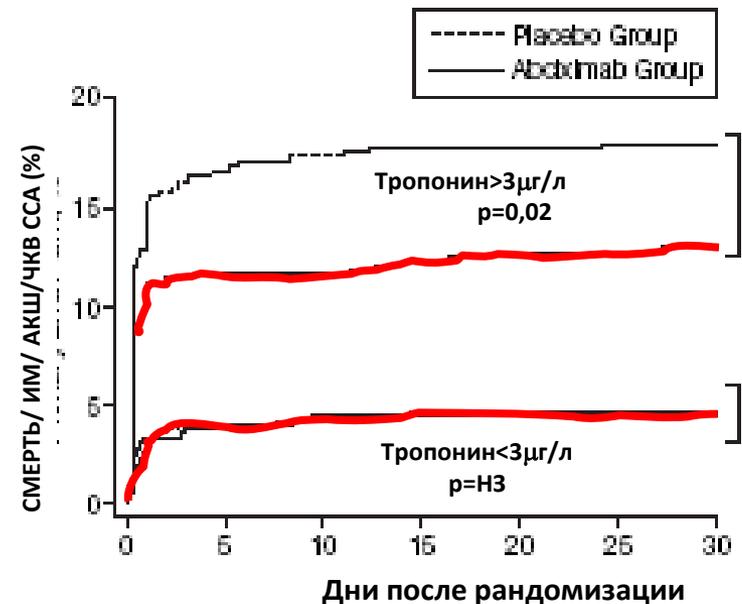
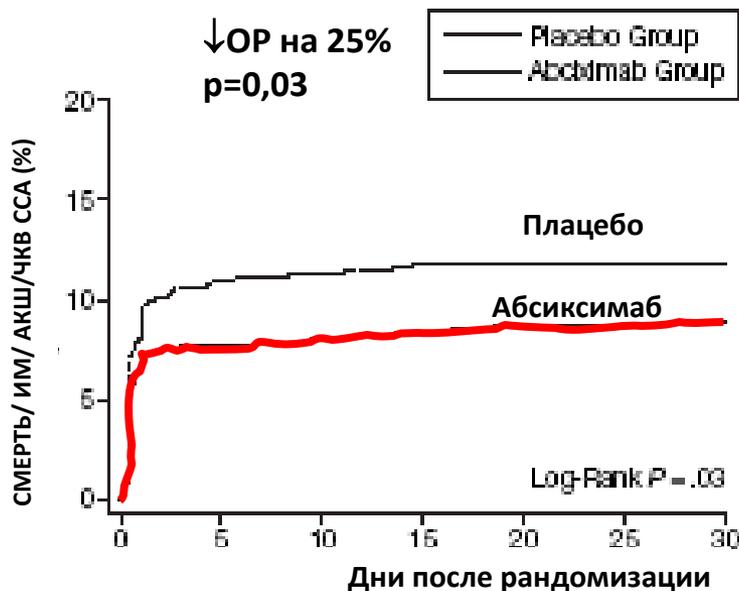


- Есть ли дополнительная польза от блокаторов GP IIb/IIIa на фоне приёма насыщающей дозы клопидогрела?
- В целом нет доказательств, что рутинное применение ингибиторов IIb/IIIa в дополнении к ДАТТ даёт дополнительный эффект у больных ОКС без↑ST.

НУЖНО ЛИ ДОБАВИТЬ ИНГИБИТОРЫ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ К КЛОПИДОГРЕЛЮ У БОЛЬНЫХ ОКС БЕЗ ↑ST ПРИ ЧКВ?

ISAR-REACT 2

- 2022 больных ОКС без ↑ST высокого риска с показаниями к КАГ и ЧКВ
- все: аспирин 500мг, клопидогрель 600 мг ≥2 часа до ЧКВ
- ЧКВ в первые 6 часов
- Рандомизация: АБЦИКСИМАБ (0,25мг/кг бол+0,125мг/кг/мин-12часов) vs плацебо



ОКС без ↑ ST. IIb/IIIa ингибиторы

Выбор комбинации перорального антиагреганта с IIb/IIIa ингибитором и антикоагулянтом основан на оценке риска ишемических событий и кровотечений	I	C
<u>Для больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, добавление IIb/IIIa ингибитора во время ЧКВ высокого риска (↑ Tn, внутрикоронарный тромб) рекомендуется только при низком риске кровотечений</u>	I	B
Возможность добавления эптифибатида или тирофибана к аспирину до КАГ может быть рассмотрена у больных высокого риска, не получивших нагрузочную дозу P ₂ Y ₁₂ ингибиторов	IIa	C
У больных высокого риска эптифибатид и тирофибан могут быть добавлены к двойной антитромбоцитарной терапии до КАГ, при условии сохраняющейся ишемии и низком риске кровотечений	IIb	C
<u>В случае выбора инвазивной стратегии лечения рутинное введение IIb/IIIa ингибиторов до КАГ не рекомендуется</u>	III	A
У больных, лечатся консервативно и получающих двойную антитромбоцитарную терапию, введение IIb/IIIa ингибиторов не рекомендуется	III	A

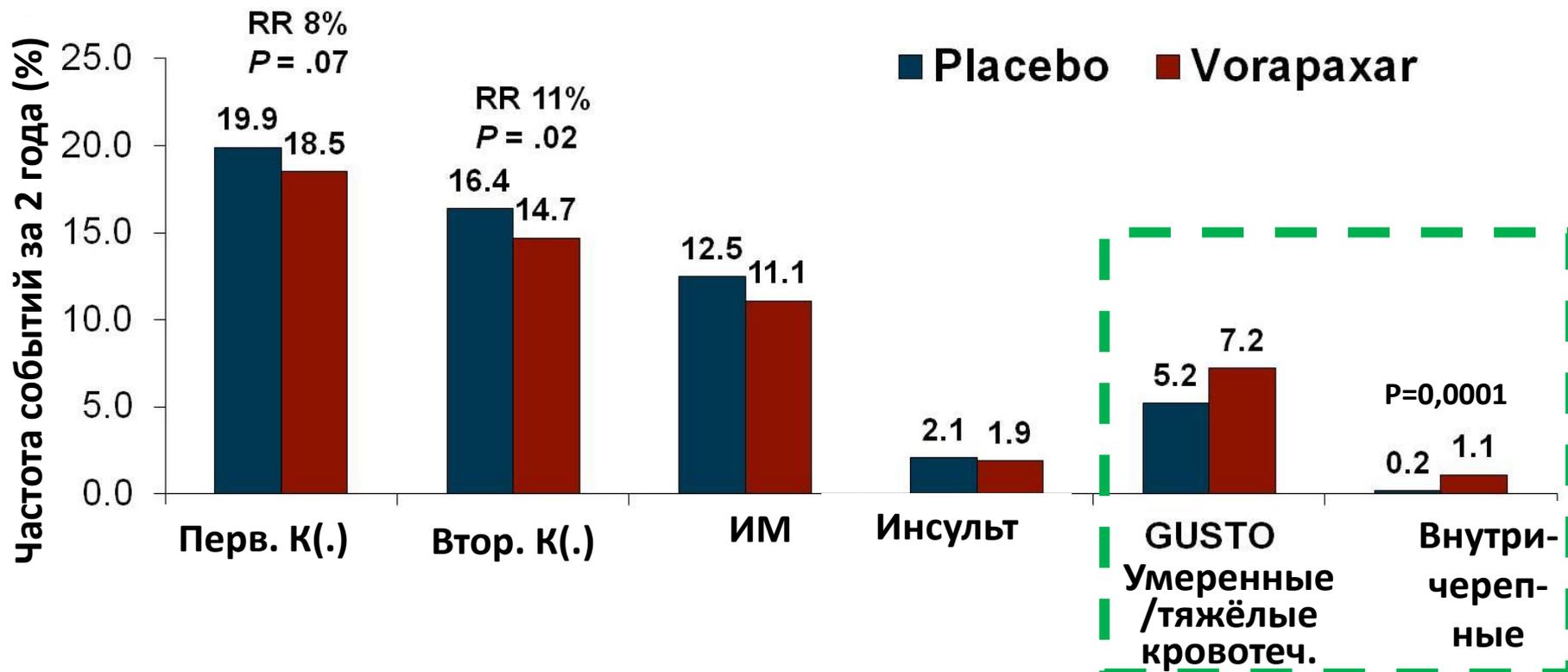
Антитромбо- тицарные	Класс, уровень	Детали
Ингибиторы IIb/IIIa (Абсиксимаб, Эптифибатид, Тирофибан)		
Предв. приём клопи (-)	ОКС↑ST IIa A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Предпочтительный при большом переднем ИМ с риском тромбоза ЛЖ
	ОКС↓ST I A	▪ Для больных высокого риска
Предв. приём клопи (+)	ОКС↑ST IIa C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Внутрикоронарно (АБС) – скорее нет IIb B ▪ До КАГ введение вредно – III B
	ОКС↓ST IIa B	▪ Для больных без высокого риска кровотечений

Антитромботическая терапия у больных ОКС без ↑ ST, подвергаемых ЧКВ (1)

Рекомендация	Класс	Уровень
Антитромбоцитарные препараты		
<u>Аспирин всем</u> при отсутствии противопоказаний в начальной нагрузочной дозе 150-300 мг per os (или 80-150мг в/в) и поддерживающей дозе 75-150 мг при любой стратегии лечения	I	A
<u>Ингибитор P2Y12 рецепторов тромбоцитов рекомендован в добавление к аспирину в течение 12 месяцев</u> не смотря на то, что это повышает риск кровотечений:	I	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Празугрел (60мг+10 мг вдень) пациентам с известной коронарной анатомией и без противопоказаний к проведению ЧКВ</u> 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Тикагрелор (180 мг + 90 мгx2p) пациентам умеренного и высокого рисков ишемических событий, вне зависимости от предварительного лечения клопидогрелом, и при отсутствии противопоказаний</u> 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Клопидогрел (600 мг+75мг в день) если недоступны или противопоказаны тикагрелор и празугрел</u> 	I	B
<u>Ингибиторы IIb/IIIa следует иметь в виду только как спасительное средство или в случае тромботических осложнений ЧКВ</u>	IIa	C
Лечение празугрелем до КАГ не рекомендуется	III	B
Предварительное введение ингибиторов IIb/IIIa без результатов КАГ не рекомендуется	III	A

Исследование TRA-CER Ворапаксар у больных ОКС

- 12944 больных ОКС без \uparrow STв первые 24 часа от начала (Tn/КФК/ЭКГ+ 1 ФР) рандомизировали: 1) ворапаксар 40мг→2,5 мг 2) плацебо
- 3 года наблюдения, stop на 2-м году из-за кровотечений у больных после инсульта



Перв. К(.) - ССС/ИМ/ИИ/рецидив ишемии, потреб.госпитал/урген. ЧКВ/АКШ
Втор.К(.) – ССС/ИМ/ИИ

Антикоагулянты (антитромбины):

1. НФГ
2. Эноксапарин
3. Фондапаринукс
4. Бивалирудин

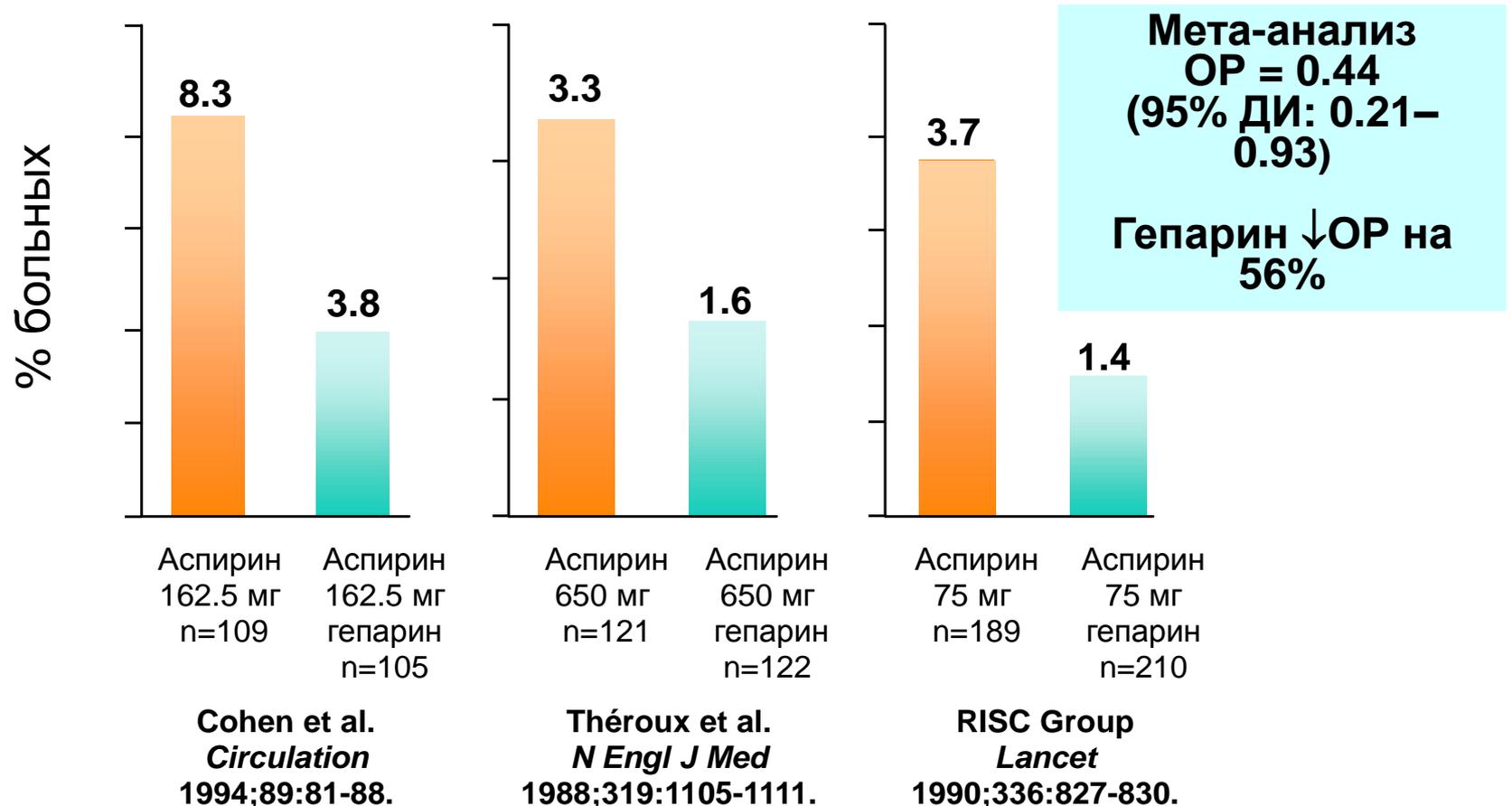
ПЛАЦЕБО ИЛИ НФГ?

**НФГ (в/в, удлинение АЧТВ в 1,5-2,5
раза) достоверно снижает
суммарную частоту ИМ,
рефрактерной стенокардии и
сердечно-сосудистой смерти**

(Telford, Wilson, 1981; Theroux et al, 1988, 1993)

Аспирин + Гепарин при ОКС без ↑ ST

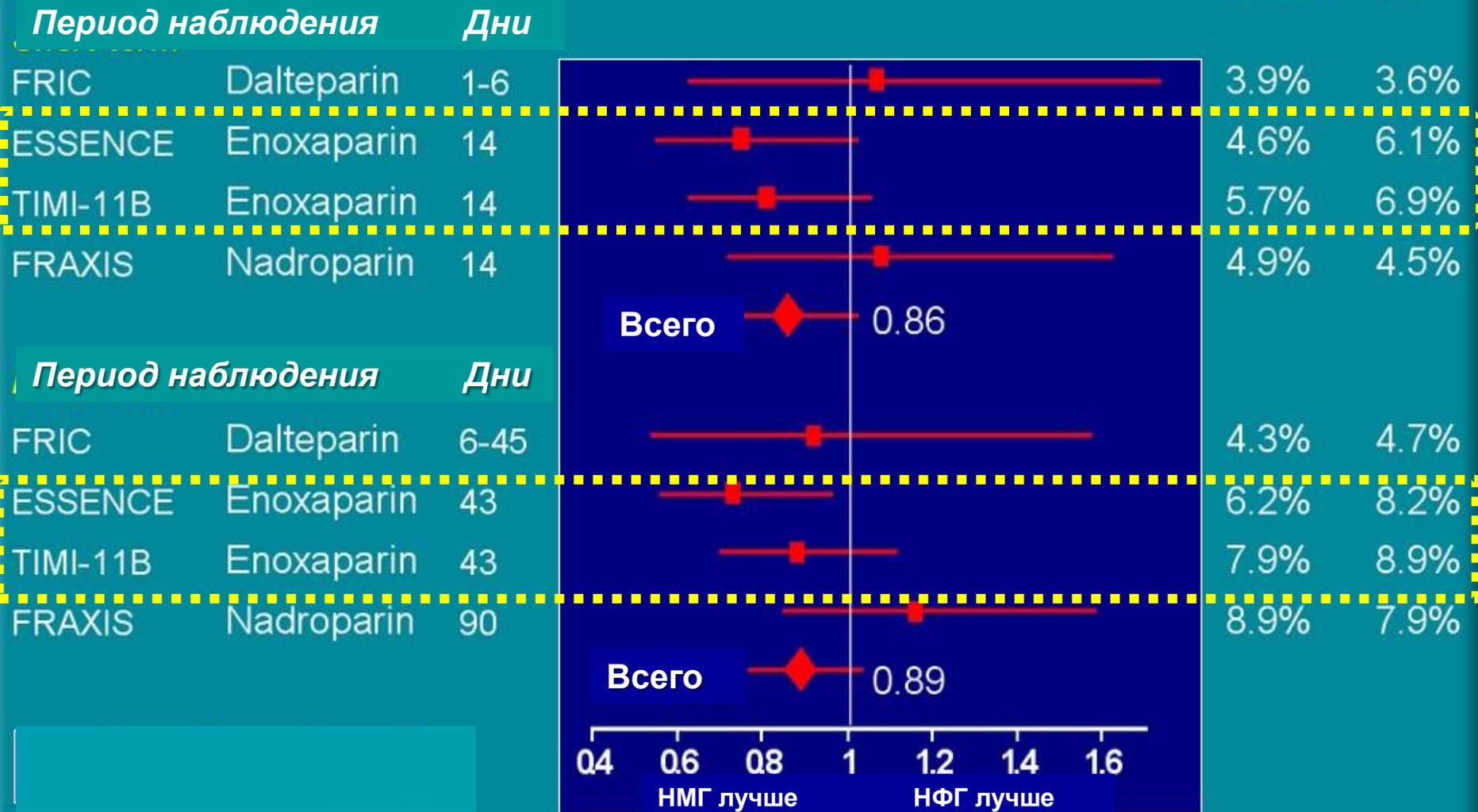
Частота смерти или ИМ за первые 5 дней



НМГ при остром коронарном синдроме без ↑ ST

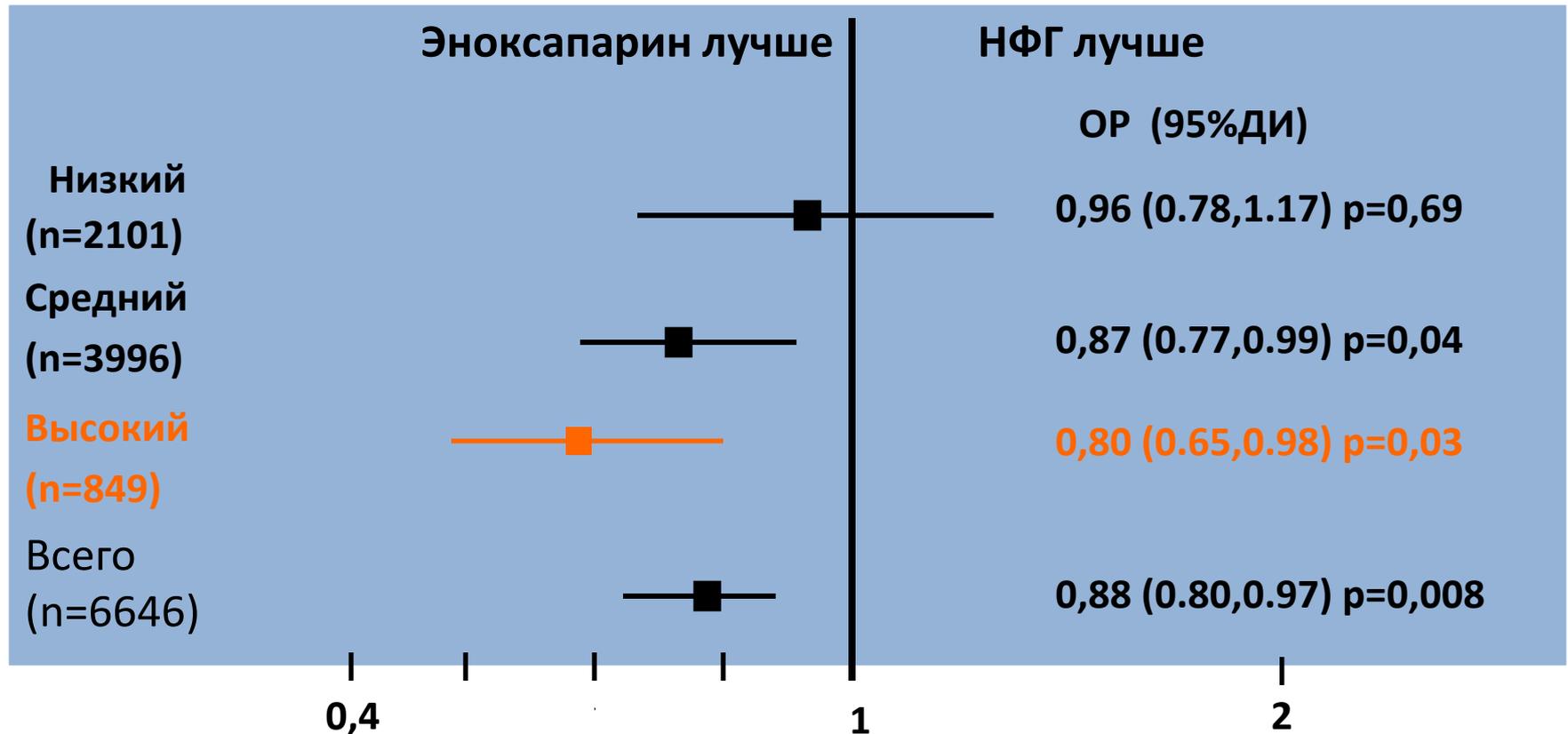
ГНМВ	Исследование	n	Время от последнего приступа стенокардии	Особенности дизайна
Дальтепарин (Фрагмин)	FRISC, 1996	1506	72 часа	1 гр. Фрагмин 6 дн. + 45 дней 2 гр. Плацебо 6 дн. +45 дней
	<i>FRIC, 1997</i>	<i>1482</i>	<i>72 часа 16% ИМ без Q</i>	<i>1 фаза 6 дней: 1/2 Фрагмин., 1/2 НФГ 2 фаза 45 дн.: 1/2 Фрагмин, 1/2 Плацебо</i>
	FRISC II, 1999	2267	48 часов	1 фаза 5 дн.: все Фрагмин 2 фаза 90 дн.: 1/2 Фрагмин, 1/2 Плацебо
Надропарин (Фраксипарин)	<i>FRAXIS, 1998</i>	<i>3468</i>	<i>24 часа 16% ИМ без Q</i>	<i>1гр. - НФГ болюс + в/в 6 дн. 2гр. - Фраксипарин -болюс + п/к 6 дн. 3 гр. - Фраксипарин - болюс + п/к 14 дн.</i>
Эноксапарин (Клексан)	<i>ESSENCE 1997</i>	<i>3171</i>	<i>24 часа 21% ИМ без Q</i>	<i>1гр. - Клексан п/к ~ 3 дня 2гр.- НФГ болюс+ в/в ~ 3 дня</i>
	<i>TIMI 11B, 1999</i>	<i>3910</i>	<i>24 часа 35% ИМ без Q</i>	<i>1гр.- Клексан болюс + п/к 43 дня 2гр.- НФГ болюс +в/в≥3 дн. + п/к плац. 43 дн.</i>

НМГ против НФГ. Рандомизированные исследования. Смерть и нефатальный ИМ.



ВЛИЯНИЕ ЭНОКСАПАРИНА НА ЧАСТОТУ СМЕРТИ, ИМ И СРОЧНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ОКС

(МЕТА-АНАЛИЗ ESSENCE И TIMI11В 1 ГОД НАБЛЮДЕНИЯ)

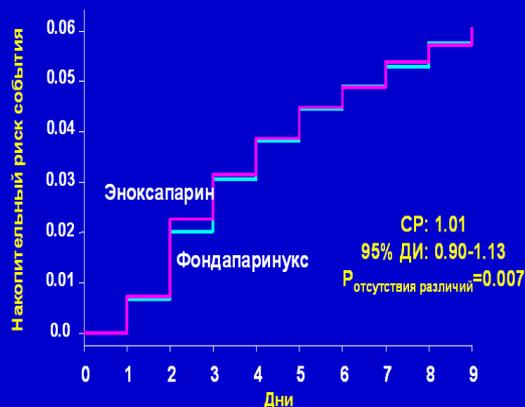


НФГ ИЛИ НМГ?

- **дальтепарин (фрагмин) сравним с НФГ (FRIC, 1997)**
- **надропарин (фраксипарин) сравним с НФГ (FRAXIS, 1998)**
- **эноксапарин (клексан) эффективнее НФГ:**
 - 1) ↓ **смерть+ИМ+рец. стенокардии к 14 дню на 16,2% при сравнении с НФГ (ESSENCE, 1997)**
 - 2) ↓ **смерть+ИМ+АКШ к 14 дню на 14,9% при сравнении с НФГ (TIMI 11B, 1998)**

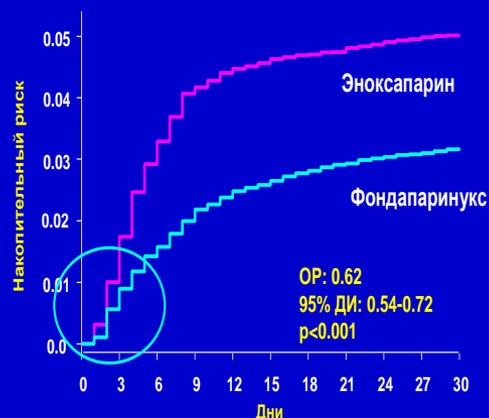
Частота кровотечений определяет исходы у больных ОКС без подъёма ST (результаты OASIS 5)

СМЕРТЬ, ИМ, РЕФРАКТЕРНАЯ ИШЕМИЯ ЗА 9 ДНЕЙ



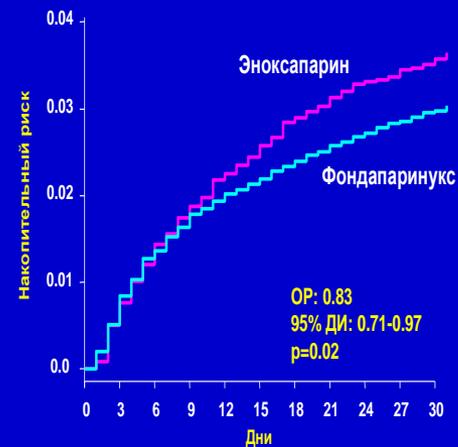
Фондапаринукс: 5.8% (n=579)
Эноксапарин: 5.7% (n=573)

Большие кровотечения за 30 дней OASIS-5



Фондапаринукс: 3.1% (n=313)
Эноксапарин: 5.0% (n=494)

Смертность за 30 дней OASIS-5



Фондапаринукс: 2.9% (n=295)
Эноксапарин: 3.5% (n=352)

- **Кровотечения влияют на исходы ОКС**
- **Сформулированы факторы риска геморрагий у больных ОКС**

Факторы риска больших кровотечений

(на основе многофакторной модели)

Переменная	ОР	95% ДИ	p
Возраст (↑ на 10 лет)	1,22	1,10-1,35	0,0002
Женский пол	1,36	1,07-1,75	0,0116
ХПН в анамнезе	1,53	1,13-2,08	0,0062
Кровотечения в анамнезе	2,18	1,14-4,08	0,014
Среднее АД (↓ на 20 мм Hg)	1,14	1,02-1,27	0,019
Мочегонные	1,91	1,46-2,49	<0,0001
Только НМГ	0,68	0,50-0,92	0,012
Только ингибиторы GP IIb/IIIa	1,86	1,43-2,43	<0,0001
Инотропные препараты в/в	1,88	1,35-2,62	0,0002
Катетеризация правых отделов	2,01	1,38-2,91	0,0003

Антикоагулянты при ОКС без подъёма ST на ЭКГ (инвазивная стратегия-ЧКВ)

1. Не менять антикоагулянт (НФГ↔НМГ)
2. Прекращать введение антикоагулянта после успешного ЧКВ
3. Выбор антикоагулянта на основе стратификации риска больного и с учётом риска кровотечений

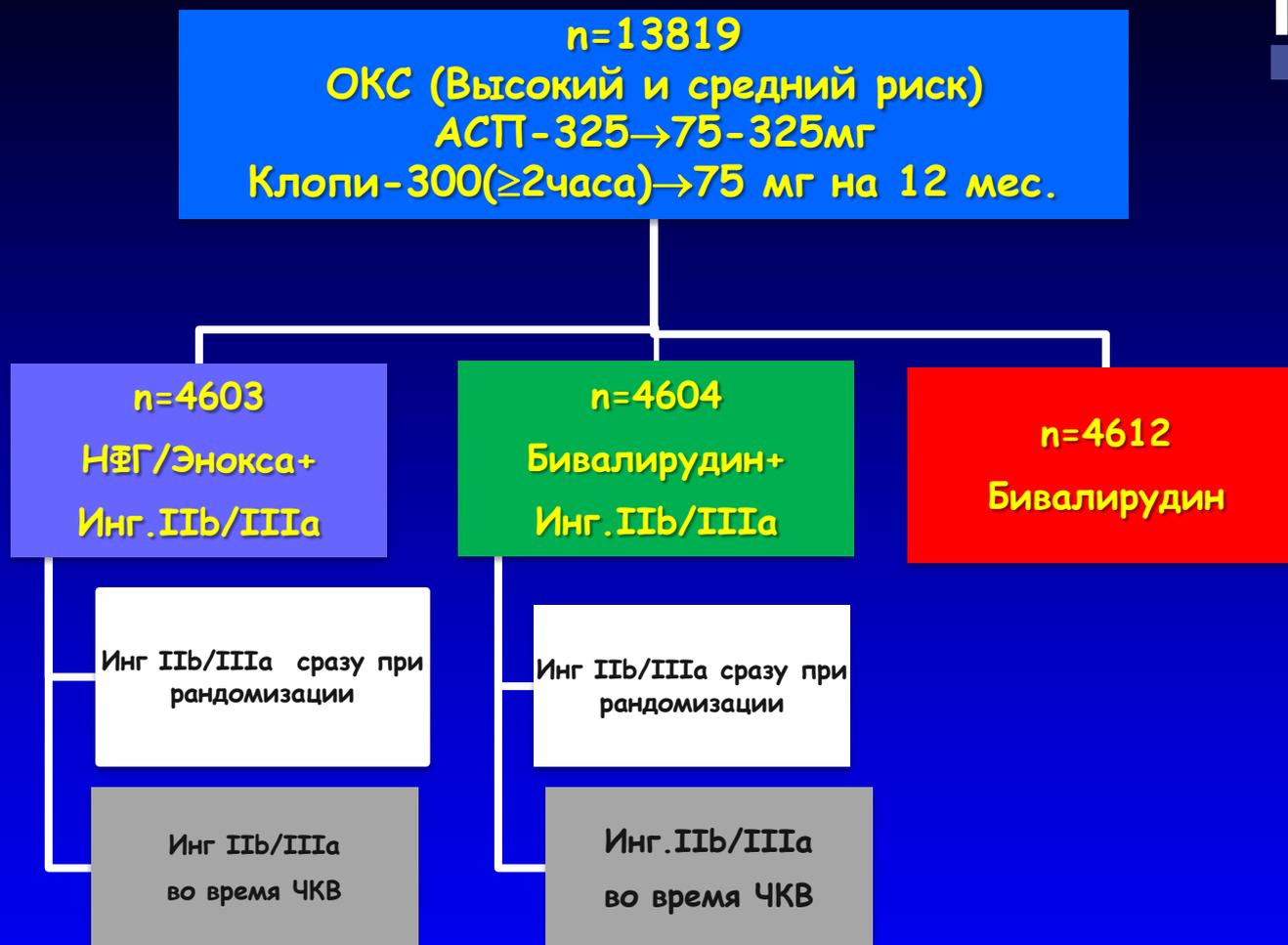
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНОКСАПАРИНА ПРИ ЧКВ

ТРИ ПРОСТЫХ ПРАВИЛА

1. Если сделано > 2-х п/к инъекций или в/в болюс в 30мг и >1-й п/к инъекции и после последней инъекции прошло <8 часов
 - не добавляйте ничего
2. Если сделано > 2-х п/к инъекций или в/в болюс в 30мг и >1-й п/к инъекции и после последней инъекции прошло >8 часов
 - добавьте ½ в/в болюса (0,25-0,3 мг/кг)
3. Во всех других случаях или если введённая доза неизвестна
 - добавьте в/в болюс 0,5мг/кг

Вес (кг)	Объём (мл)
80	7,1
85	7,5
90	8
95	8,4
100	8,8
105	9,3
110	9,7
115	10,2

*Развести 300 мг
эноксапарина в 50 мл D5W
или NS*



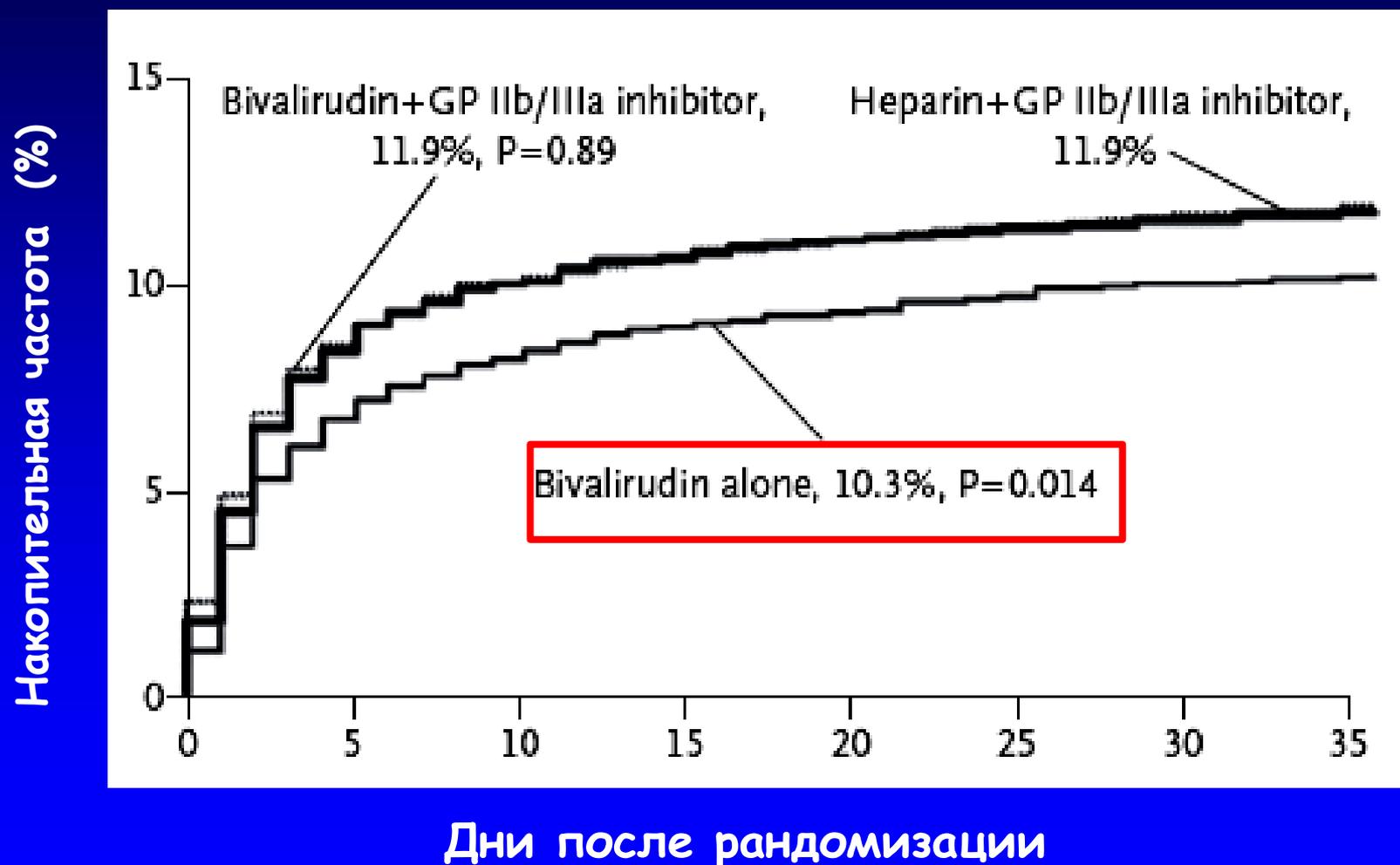
КАГ в первые 72 часа
30 дней наблюдения

Кон. точки: Смерть(вся)+ИМ+срочная реваскуляризация + Б.кров.(не АКШ)

«Польза» в целом: все ишемические эпизоды (Смерть+ИМ+Ср. АКШ/ЧКВ)+ Б.кровотечения

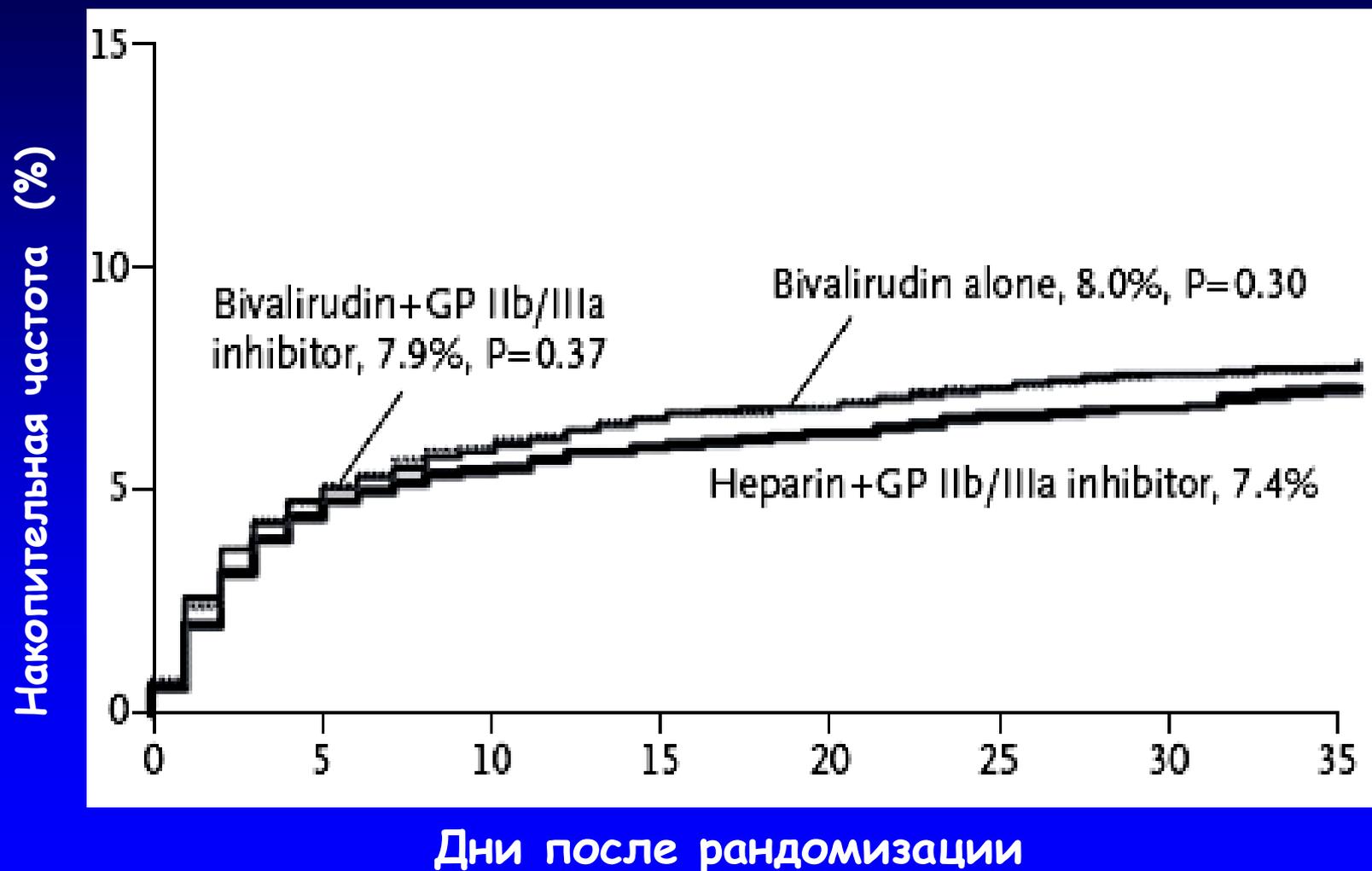
ИШЕМИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ* И БОЛЬШИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

(«Польза в целом»)

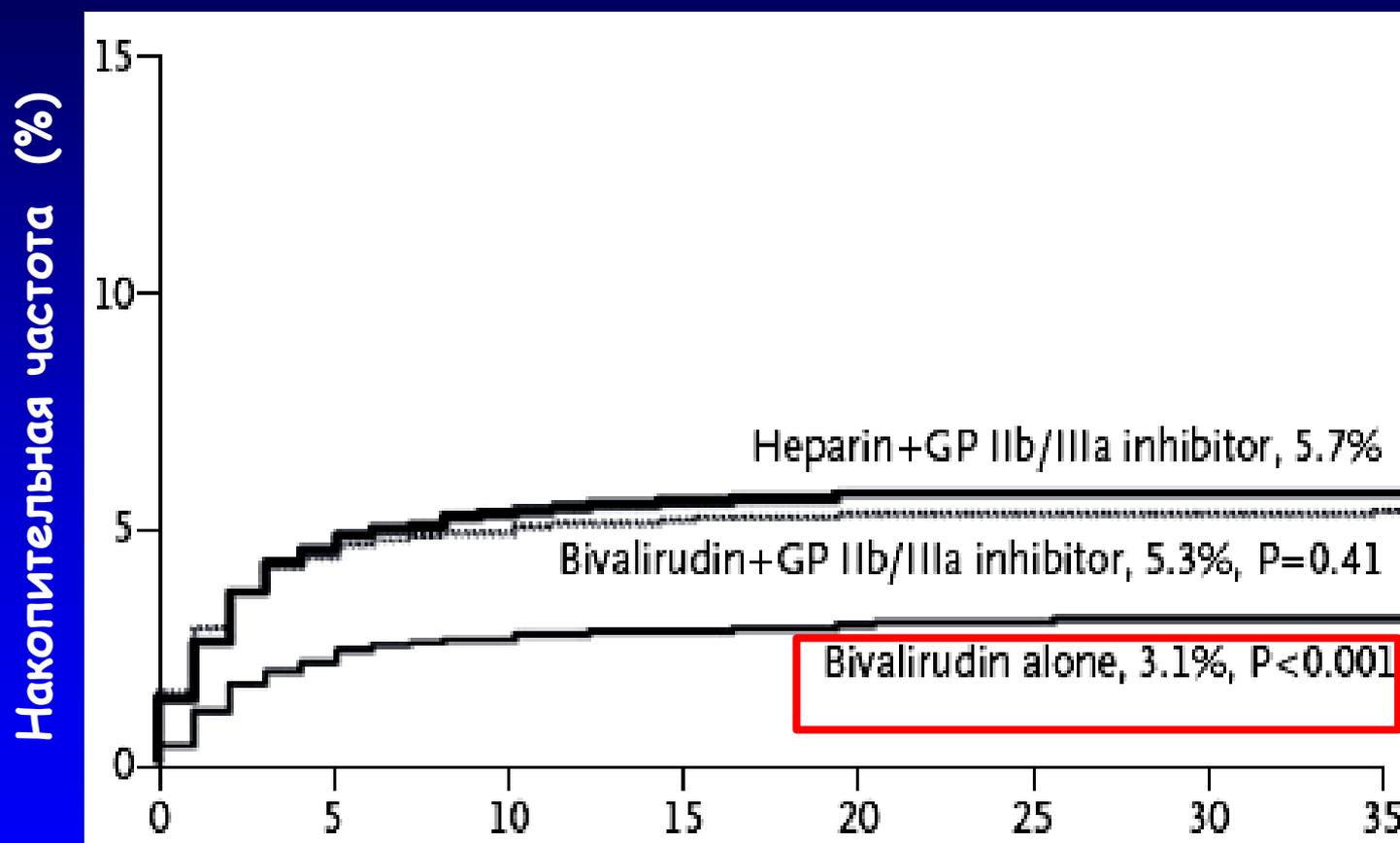


* - Смерть от всех причин+ИМ+срочное АКШ/ЧКВ

ИШЕМИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ (Смерть+ИМ+срочное АКШ/ЧКВ)

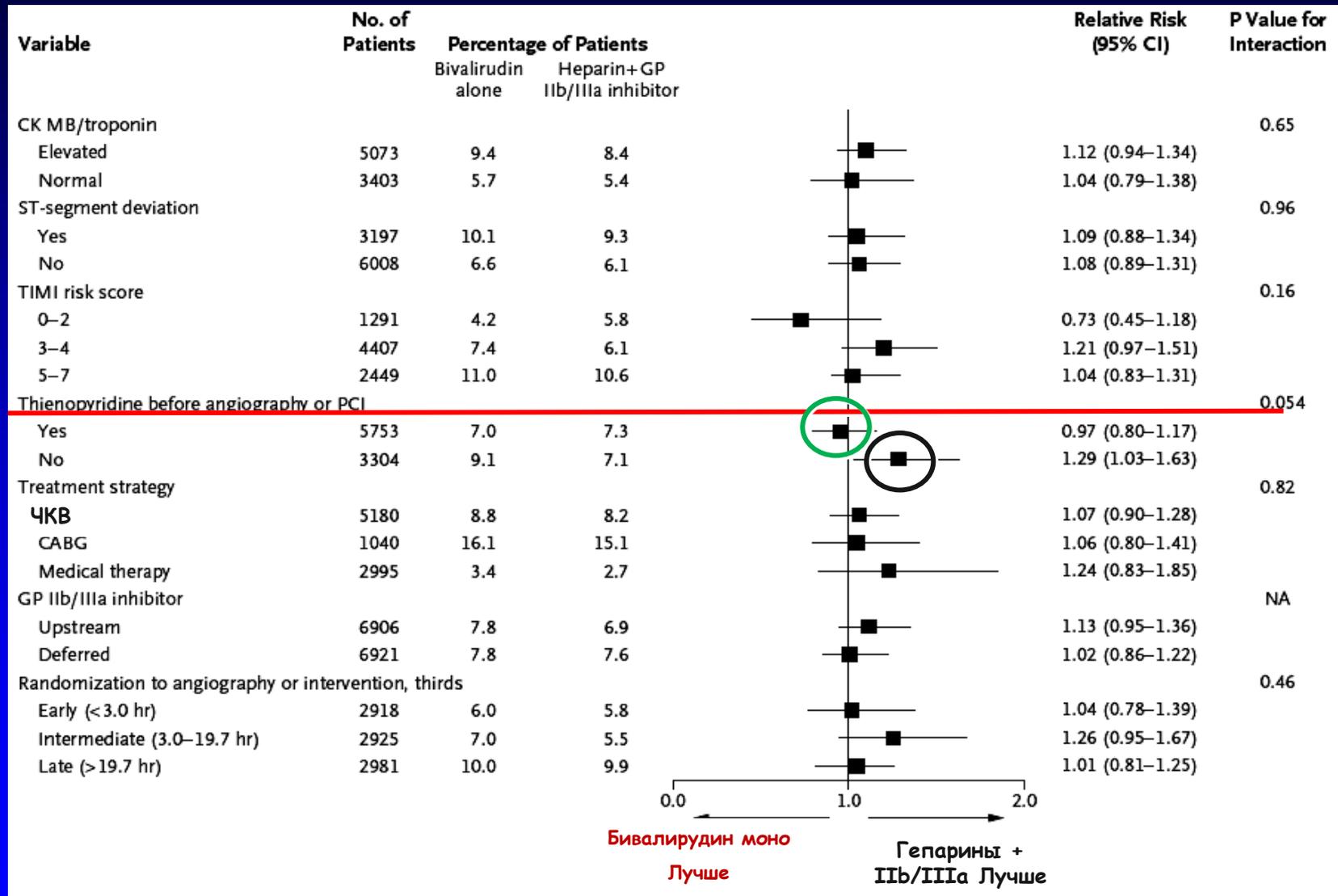


БОЛЬШИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

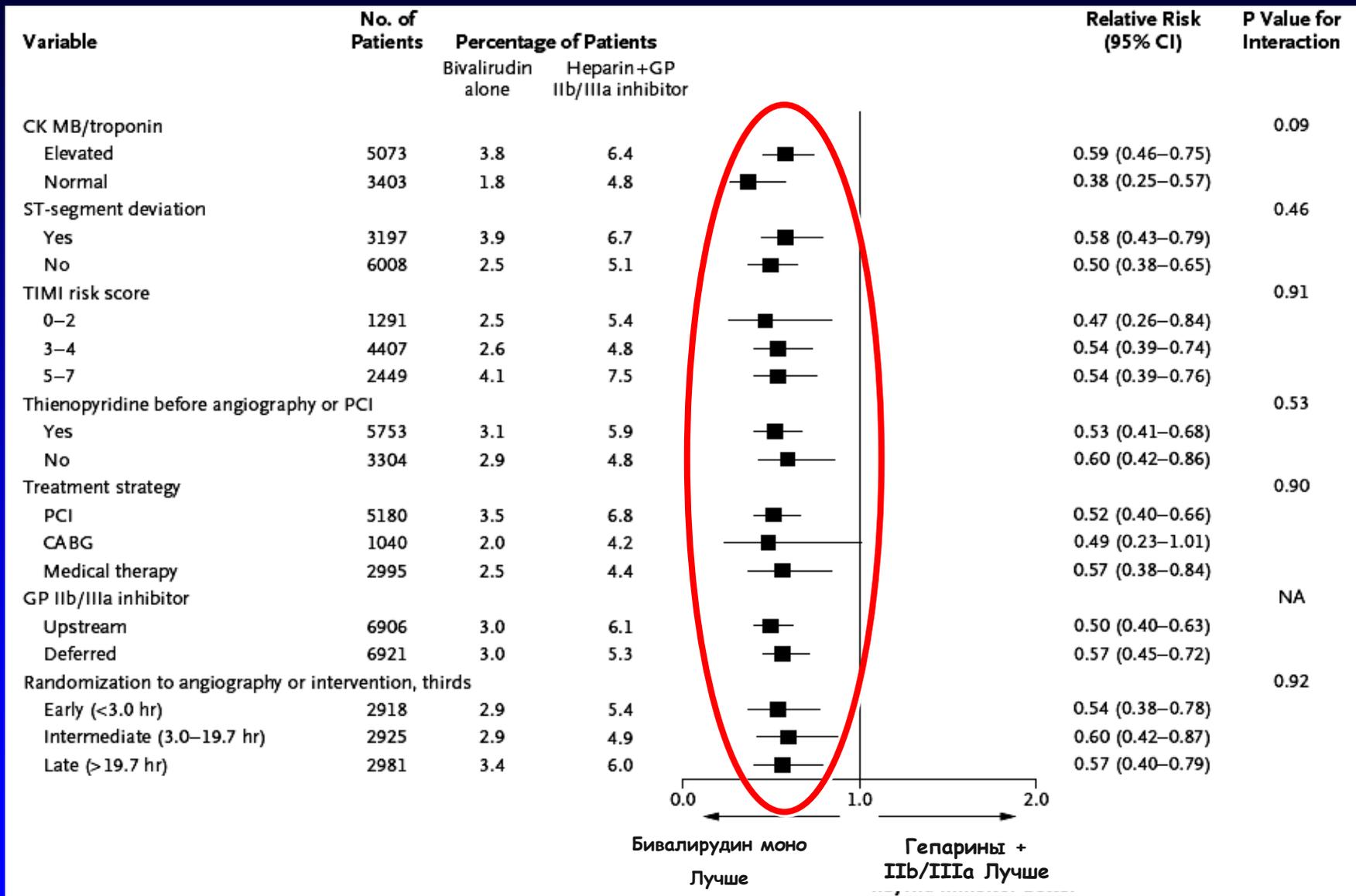


Дни после рандомизации

ИШЕМИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ (Смерть+ИМ+срочное АКШ/ЧКВ)



БОЛЬШИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ



РЕЗУЛЬТАТЫ

□ Применение бивалирудина при ЧКВ у больных ОКС вместе с ингибиторами IIb/IIIa рецепторов также эффективно и безопасно как и комбинация НФГ с ингибиторами IIb/IIIa

□ Применение бивалирудина (моно*) при ЧКВ у больных ОКС также эффективно в отношении ишемических событий как и комбинация НФГ с ингибиторами IIb/IIIa, но вызывает существенно меньше кровотечений

□ Бивалирудин уменьшает кровотечения во всех подгруппах

*-у 10% инг. IIb/IIIa применялись при осложнении ЧКВ

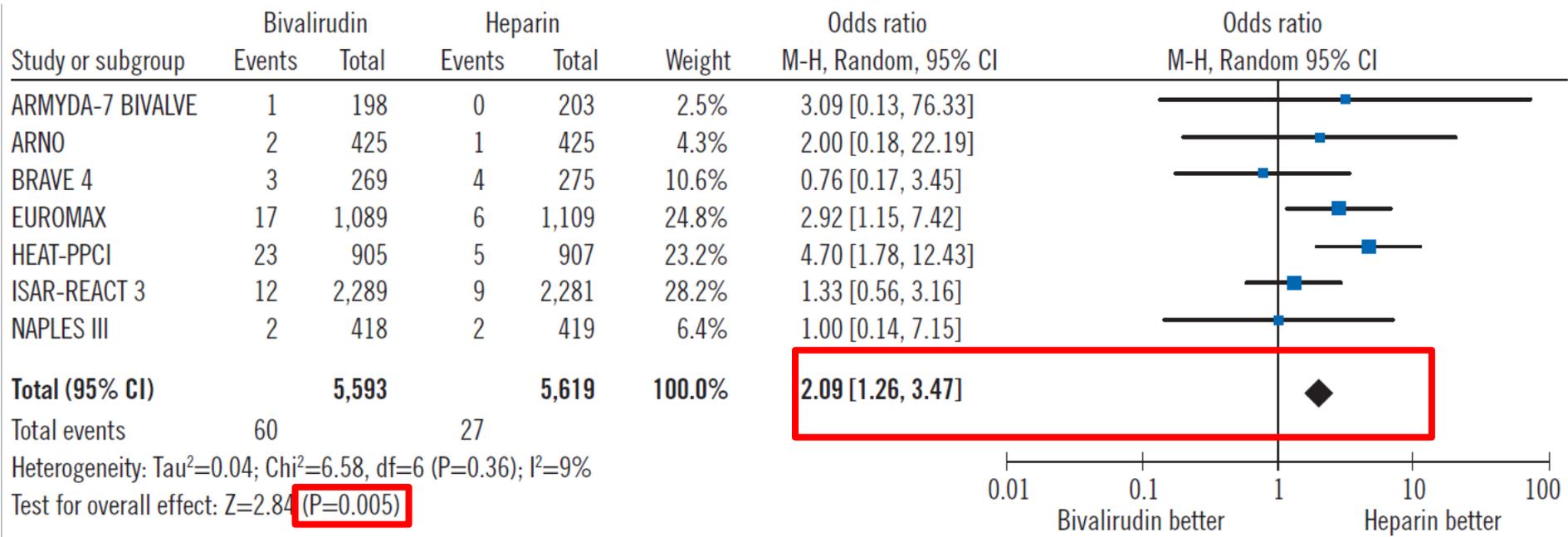
ОКС БЕЗ ↑ ST. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Антикоагулянты <u>рекомендованы всем</u> в добавление к антитромбоцитарному препарату	I A
<u>Выбор антикоагулянта</u> осуществляется на основе <u>оценки риска ишемии и кровотечения у пациента</u> и профиля <u>эффективности и безопасности антикоагулянта</u>	I C
В качестве антикоагулянта рекомендуется <u>Фондапаринукс 2,5 мг в сутки п/к</u> , так как у него <u>наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности</u>	I A
<u>Если выбран Фондапаринукс</u> , то во время ЧКВ <u>дополнительно однократно ввести болюс НФГ (85 МЕ/кг под контролем АВС или 60 МЕ/кг в случае одновременного введения ингибиторов IIb/IIIa)</u>	I B
<u>Если недоступен Фондапаринукс</u> , то в качестве антикоагулянта <u>рекомендован Эноксапарин 1 мг/кг п/к каждые 12 часов</u>	I B
<u>Если недоступны Фондапаринукс и Эноксапарин</u> , то в качестве антикоагулянта <u>рекомендован НФГ (целевое АЧТВ 50-70 сек.) или другие НМГ (в дозах с доказанной эффективностью)</u>	I C
У больных, подвергаемых <u>срочной или ранней инвазивной стратегии Бивалирудин с временным введением IIb/ IIIa ингибиторов</u> может быть <u>альтернативой комбинации НФГ+IIb/ IIIa ингибиторы</u> , особенно у больных с высоким риском кровотечения	I B
<u>При консервативной стратегии антикоагулянты следует продолжать до выписки из стационара</u>	I A
<u>Антикоагулянты следует прекратить после ЧКВ</u> , если у больного нет других показаний	IIa C
<u>Переход с НМГ на НФГ и наоборот не рекомендуется</u>	III B

БИВАЛИРУДИН vs НФГ У БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГНУТЫХ ЧКВ

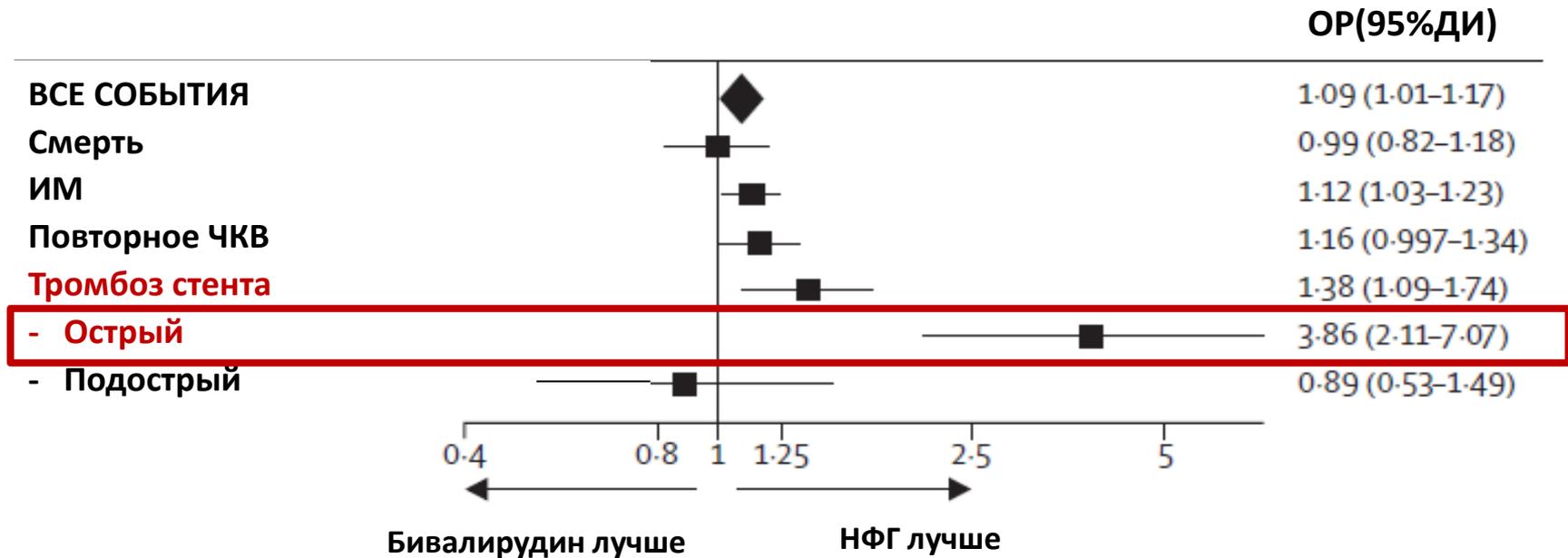
- 18065 больных с ЧКВ (мета-анализ 10 исследований)
- Бивалирудин (n= 9033), НФГ (n=9032)

Установленный тромбоз стента



БИВАЛИРУДИН vs НФГ У БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГНУТЫХ ЧКВ

- Мета-анализ 16 исследований Больные подвергаемые ургентным и плановым ЧКВ
- n=33958 больные ОКС и тяжёлой стабильной стенокардией



- Бивалирудин по сравнению с НФГ ↓ риск кровотечений OR 0,62(95%ДИ 0,49-0,78)p<0,0001
- Наибольшее снижение риска кровотечений в группе Бива. отмечалось при использовании IIb/IIIa антагонистов в группе НФГ

Антитромботическая терапия у больных ОКС без ↑ ST, подвергаемых ЧКВ (2)

Рекомендация	Класс	Уровень
Антикоагулянты		
<u>Антикоагулянты – всем</u> во время ЧКВ в добавление к антиагрегантам	I	A
Антикоагулянт выбирается на основе оценки рисков ишемических событий и кровотечений у пациента и профиля эффективности и безопасности препарата	I	C
<u>Бивалирудин</u> (болюс 0,75 мг/кг + 1,75 мг/кг/час до 4-х часов после ЧКВ) рекомендован как альтернатива комбинации НФГ и ингибиторов IIb/IIIa во время процедуры ЧКВ	I	A
НФГ рекомендован для антикоагулянтной поддержки ЧКВ у пациентов, которые не могут получить бивалирудин	I	C
У больных, получающих фондапаринукс (2,5 мг в день п/к), во время ЧКВ рекомендован дополнительный однократный болюс НФГ (85МЕ/кг или 60 МЕ/кг у лиц одновременно получающих IIb/IIIa ингибиторы)	I	B
<u>У больных, получающих лечение эноксапарином, его следует использовать и для для антикоагулянтной поддержки ЧКВ</u>	IIa	B
При отсутствии иных показаний к антикоагулянтам их следует прекратить после процедуры ЧКВ	IIa	C
Переход с НФГ на НМГ и наоборот не рекомендован	III	B

Пероральные антикоагулянты у больных, переживших ОКС Что известно?

- Повышение F1+2 -маркёра генерации тромбина у больных, переживших ОКС, сохраняется до 6 месяцев, когда клиническая картина стабилизирована

Merlini PA et al. Circulation 1994

Варфарин у больных, перенесших ОКС

Консервативное лечение в «доклопидогреловую эру»

Добавление Варфарина (МНО 2,0-2,5) к Аспирину 80 мг

- ↓ частоту сердечно-сосудистых эпизодов
- (*ASPECT-2, OASIS-2, WARIS-II*),
- ↓ риск реокклюзий ИСА у больных ИМ после тромболизиса
- (*APRICOT-2*)
- не ↑ частоты “больших” геморрагий (*ASPECT-2, OASIS-2*)

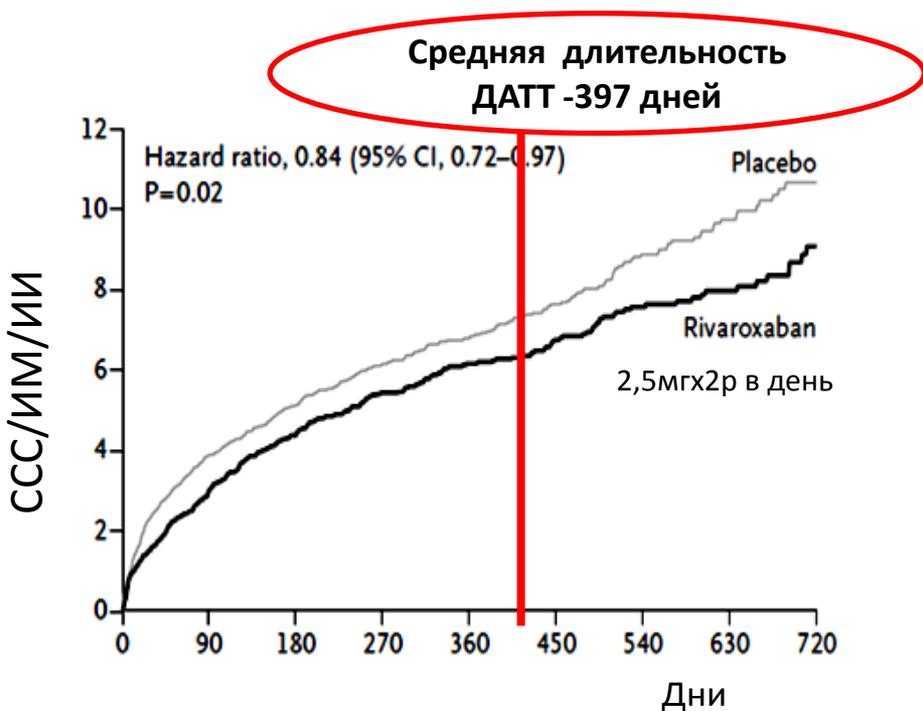
Варфарин (МНО 2,8-3,2) в большей степени, чем Аспирин 80мг

↓ частоту сердечно-сосудистых эпизодов (*ASPECT-2, WARIS-II*)

«Большие» геморрагии

- WARIS-II в группе Аспирин - 0,15%/год
- WARIS-II в группе Аспирин+Варфарин (МНО 2,2) - 0,52%/год
- WARIS-II в группе Варфарин (МНО 2,8) - 0,58%/год
- CURE в группе Аспирин+Клопидогрел – 3,6% / 9 месяцев

■ У больных, недавно переживших ОКС, РИВАРОКСАБАН ↓ риск ССС/ИМ/ИИ при этом ↑ риск больших и внутричерепных кровотечений, но не фатальных
ATLAS ACS 2-TIMI 51



	2,5 мгх2р в день N=5114	Плацебо N=5113
Б.кров (TIMI) без связи с АКШ	65 (1,8%)	19 (0,6%)
М.кров. (TIMI)	32 (0,9%)	20 (0,5%)
Внутричерепн.	14 (0,4%)	5 (0,2%)
Фатальные	6 (0,1%)	9 (0,2%)

98,7% -получали аспирин
92,6% -получали клопидогрел

Длительность лечения тиенопиридинами ≈ 397 дн. (13,3 мес.)
 -> 75% получали клопи ≥ 6 мес.
 - > ½ получали клопи ≥ 12 мес.
 - ≈ 1/3 получали клопи 18 мес.

Европейские рекомендации по реваскуляризации, 2014 год

Назначение Ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза может быть рассмотрено (*may be considered*) у отдельных больных ОКС с низким риском кровотечения, подвергнутых ЧКВ и получающих аспирин и клопидогрел **(IIb B)**

Потенциальный профиль пациента ОКС для назначения ривароксабана в дозе 2,5 мг

- Пациенты ОКС высокого риска (↑уровня Tn)
- Как минимум через 3 дня от начала клиники ОКС
- Получающие ДАТТ (аспирин+ клопидогрел)

- При условии:
 - ✓ клиренса более 30 мл/мин
 - ✓ без кардиогенного шока и тяжёлых нарушений ритма сердца
 - ✓ без инсульта/ТИА в анамнезе
 - ✓ при уровне Hb > 10 г/л
 - ✓ без признаков кровотечения
 - ✓ массой тела не менее 60 кг (ИМТ>25)

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОКС

1. Аспирин обязателен

2. Эффективные антикоагулянты:

- Фондапаринукс
- Эноксапарин
- НФГ
- Бивалирудин

3. Блокаторы P2Y12:

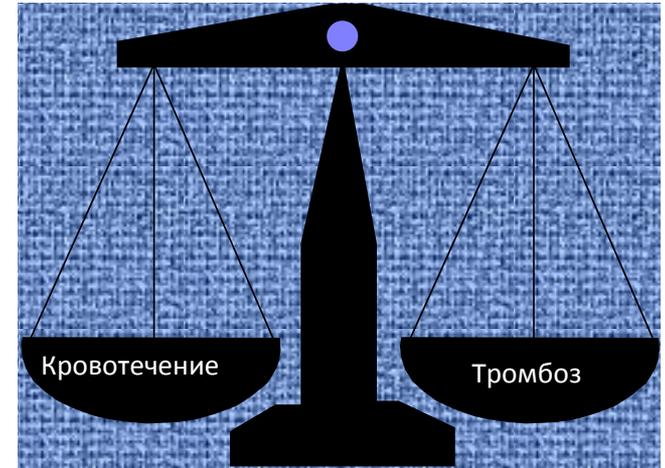
- Тикагрелор
- Празугрел
- Клопидогрел

4. Блокаторы GP IIb/IIIa (при ЧКВ у больных высокого риска)

- Абциксимаб
- Тирофибан
- Эптифибатид
- Монофрам

4. Ворапаксар + аспирин+клопи ?

5. Ривароксабан + аспири+клопи



Необходима комбинация до 4-х-5-и!!!
препаратов

Изучены ограниченные комбинации
Много вопросов



Что учитывать врачу при выборе оптимальной комбинации анти тромботических препаратов ?

1. Эффективность препарата в профилактике тромбоза
2. Риск побочных эффектов (кровотечений!)
3. Знания и опыт врача по использованию лекарства
4. Здравый смысл