

Спорные вопросы современной анти тромботической терапии при ОКС

д.м.н. И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Октябрь 2012

Патогенетическое лечение ОКС

Реваскуляризация миокарда

Антиагреганты

- Ацетилсалициловая кислота
- + Блокатор $2P\Upsilon_{12}$ рецепторов к АДФ:
 - клопидогрел
 - тикагрелор
 - прасугрел
- ± Блокаторы ГП IIb/IIIa:
 - руциромаб
 - эптифибатид
 - абциксимаб (нет в РФ)
 - тирофибан (нет в РФ)

Фибринолитики

- Алтеплаза
- Тенектеплаза
- Проурокиназа рекомбинантная
- Стрептокиназа

Антикоагулянты

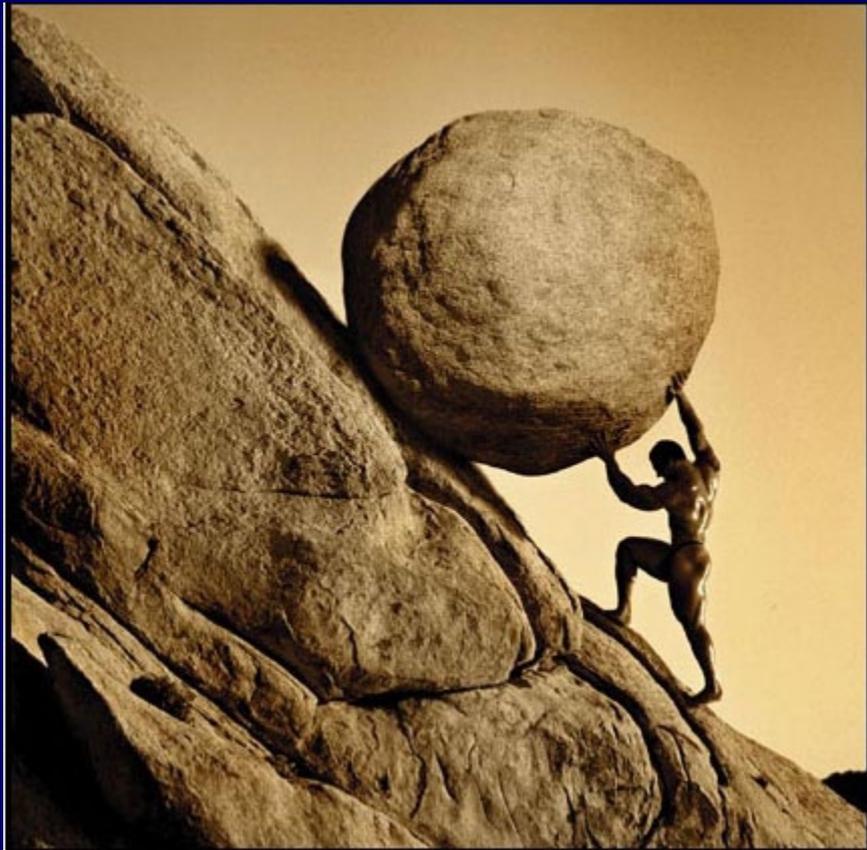
Парентерально:

- Нефракционированный гепарин в/в
- Низкомолекулярные гепарины п/к:
 - эноксапарин
 - далтепарин
 - надропарин
- Фондапаринукс п/к
- Бивалирудин в/в

Внутри:

- Антагонисты витамина К
- Новые пероральные:
 - апиксабан
 - дабигатрана этексилат
 - ривароксабан

Антитромботическое лечение ОКС



При обязательном
приеме аспирина
возможно 756 сочетаний
из 19
антитромботических
препаратов,
доступных в РФ

60 вариантов тройной антитромботической терапии
(аспирин + блокатор $P2Y_{12}$ рецепторов к АДФ + антикоагулянт)

Некоторые спорные вопросы современной анти тромботической терапии при ОКС

- ОКС на фоне анти тромботического лечения

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 ≥ 2



Не использовать
парентеральные
антикоагулянты

Тромболитическая терапия и антагонисты витамина К

Продолжающееся использование
антагонистов витамина К –
относительное противопоказание
к тромболитической терапии
(чем выше МНО, тем выше риск кровотечений)

ЧКВ на фоне продолжающегося приема варфарина

Ретроспективный анализ исходов у 144 больных

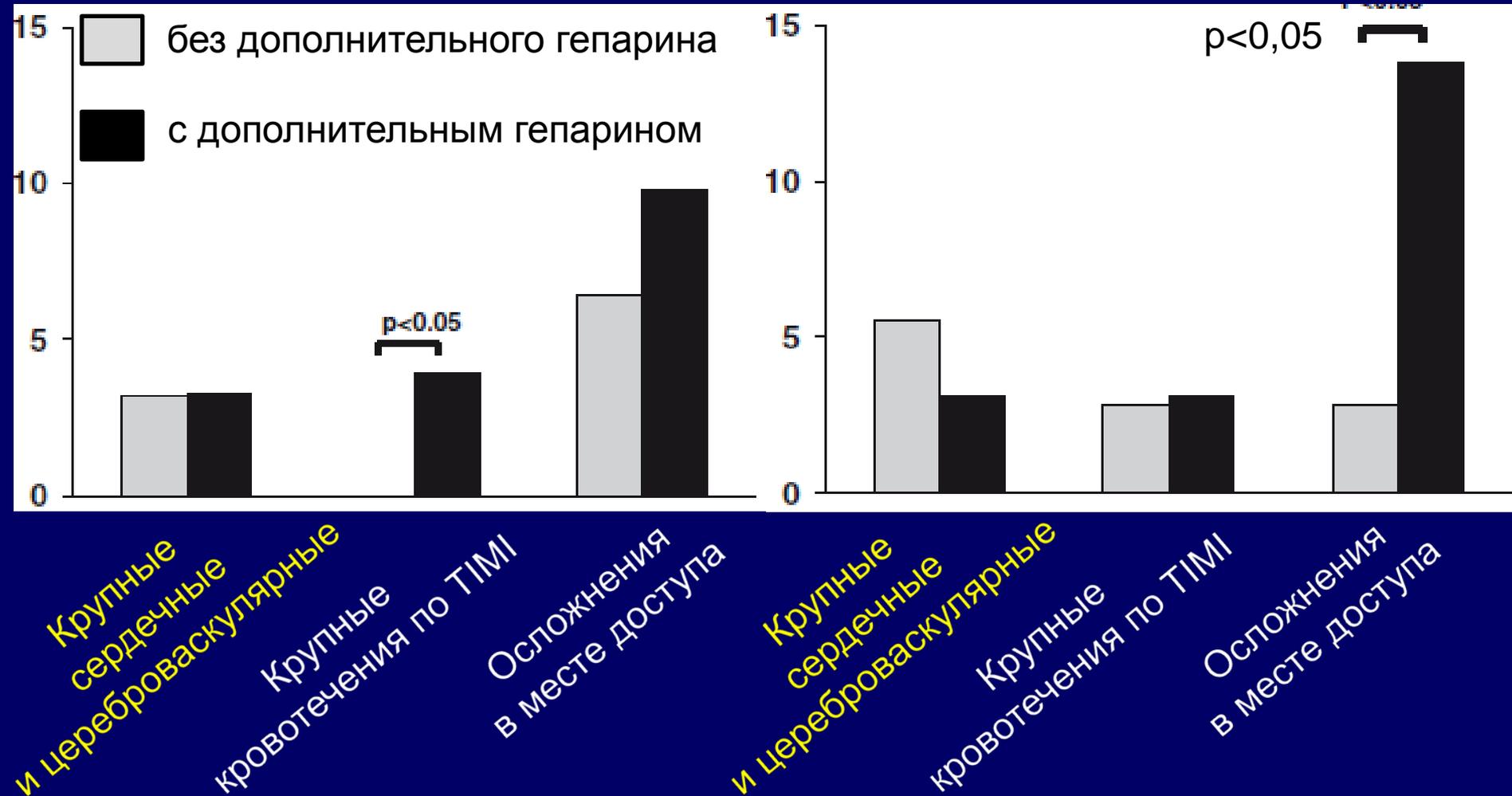
	Отмена варфарина с переходом на низкомолекулярный гепарин	Варфарин с МНО 2-2,5 без других антикоагулянтов	p
Смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация стентированного сосуда, тромбоз стента	6,4%	3,0%	0,5
Крупные кровотечения	11,5%	1,5%	0,02
Осложнения в месте пункции	21,8%	7,6%	0,02

ЧКВ на фоне продолжающегося приема ант. витамина К

Анализ результатов у 414 больных (около 50% с ОКС)

МНО 2,0-2,5

МНО 2,6-3,5



Новые пероральные антикоагулянты у больных с фибрилляцией предсердий в ранние сроки ОКС

ОКС без ↑ ST: не инвазивный подход	не изучено
ОКС без ↑ ST: инвазивный подход	не изучено
ОКС с ↑ ST: первичное ЧКВ	не изучено
ОКС с ↑ ST: фибринолитики	не изучено
ОКС с ↑ ST: без реперфузии	не изучено
Смена антикоагулянта*	Исходя из $T_{1/2}$ разумно через 12-24 часа от приема последней дозы перейти на парентеральное введение антикоагулянтов

* один из аргументов для коагулологического контроля

Некоторые спорные вопросы современной анти тромботической терапии при ОКС

- ОКС на фоне анти тромботического лечения
- Смена анти тромботических препаратов в процессе лечения

Преимственность антитромботического лечения ОКС без ↑ ST

<u>Продолжено:</u>	<u>Начато:</u>	
	клопидогрел	тикагрелор (у больных умеренного и высокого риска)
НФ гепарин	+	+
Эноксапарин	+	+
Фондапаринукс	+	+
Бивалирудин (при инвазивном подходе к ведению)	++	не изучено
Клопидогрел	+	не изучено
Тикагрелор	+ (в ранние сроки ОКС)	+

Преимственность антиромботического лечения ОКС без ↑ ST

	<u>Продолжено:</u>	<u>Начато:</u>	
	НФ гепарин	энокса- парин	фонда- паринукс
НФ гепарин	+++	-	+ (?)
Эноксапарин	-	+++	не изучено
Фондапаринукс	+ (?)	не изучено	+++
Бивалирудин (при инвазивном подходе к ведению)	+	+	не изучено

Преимственность антитромботического лечения ОКС с ↑ ST

<u>Продолжено:</u>	<u>Начато:</u>	
	клопидогрел	тикагрелор (только если планируется первичное ЧКВ)
НФ гепарин	+	+
Эноксапарин	+	+
Фондапаринукс	+	+
Бивалирудин (только при первичном ЧКВ)	++ (600 мг)	не изучено
Клопидогрел	+	не изучено
Тикагрелор (только если планируется первичное ЧКВ)	++	+

Преимственность антитромботического лечения ОКС с ↑ ST

	<u>Продолжено:</u>		<u>Начато:</u>	
	НФ гепарин	эноксапарин	фондапаринукс (если не планируется первичное ЧКВ)	
НФ гепарин	+++	-	+ (?)	
Эноксапарин	-	+++	не изучено	
Фондапаринукс	+ (при болюсе НФГ до 5000 ЕД)	не изучено	+++	
Бивалирудин (только при первичном ЧКВ)	++ (отступить >30 минут)	не изучено	не изучено	

Некоторые спорные вопросы современной антитромботической терапии при ОКС

- ОКС на фоне антитромботического лечения
- Смена антитромботических препаратов в процессе лечения
- Выбор наилучшего сочетания препаратов
- Продолжительность “агрессивной” терапии после ОКС

Антитромботическая терапия в первый 1 год после ОКС

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

Прасугрел вместо клопидогрела при ОКС с коронарным стентированием. Исследование TRITON-TIMI 38 (n=13 608)

Исходы за 6-15 месяцев:	Аспирин + клопидогрел	Аспирин + прасугрел	Δ ОР	p
<u>Сосудистая смерть, ИМ или инсульт</u>	12,1%	9,9%	- 19%	<0,001
• сосудистая смерть	2,4%	2,1%		нд
• не смертельный ИМ	9,7%	7,4%	- 24%	<0,001
• не смертельный инсульт	1,0%	1,0%		нд
Общая смертность	3,2%	3,0%		нд
Тромбоз стента	2,4%	1,1%	- 52%	<0,001
<u>Крупные кровотечения*</u>				
• не связанные с КШ	1,8%	2,4%	+ 32%	0,03
- угрожающие жизни	0,9%	1,4%	+ 52%	0,02
- смертельные	0,1%	0,4%	× 4,2	0,002
• связанные с КШ	3,2%	13,4%	× 4,7	<0,001

* критерии TIMI

Тикагрелор вместо клопидогрела при ОКС

Исследование PLATO (n=18 624)

Не геморрагический инсульт в анамнезе – менее 4% больных (n=722)

Наблюдение 1 год	Аспирин + клопидогрел	Аспирин + тикагрелор	Δ ОР	р
<u>Сосудистая смерть, ИМ или инсульт</u>	11,7%	9,8%	- 16%	<0,001
• сосудистая смерть	5,1%	4,0%	- 21%	0,001
• ИМ	6,9%	5,8%	- 16%	0,005
• инсульт	1,3%	1,5%		нд
Общая смертность	5,9%	4,5%	- 22%	<0,001
Тромбоз стента	3,8%	2,9%	- 23%	0,01
<u>Крупные кровотечения*</u>	11,2%	11,6%		нд
• смертельные внечерепные	0,3%	0,1%	меньше	0,03
• смертельные в/черепные	0,01%	0,1%	больше	0,02
• не связанные с КШ	3,8%	4,5%	+ 19%	0,03
• связанные с КШ	7,9%	7,4%		нд

* критерии PLATO

Клопидогрел, прасугрел и тикагрелор в добавление к ацетилсалициловой кислоте при ОКС

	Клопидогрел	Тикагрелор*	Прасугрел**
ОКС без ↑ ST: не инвазивный подход	+	++ (больные умеренного и высокого риска)	не изучено
ОКС без ↑ ST: инвазивный подход	+	++ (больные умеренного и высокого риска)	++ (если стент)
ОКС с ↑ ST: первичное ЧКВ	+	++ (планируемое)	++ (если стент)
ОКС с ↑ ST: фибринолитики	+	не изучено	не изучено
ОКС с ↑ ST: без реперфузии	+	не изучено	не изучено
Возможность монотерапии	+	не изучено	не изучено
Сочетание с пероральными антикоагулянтами	+	не изучено	не изучено

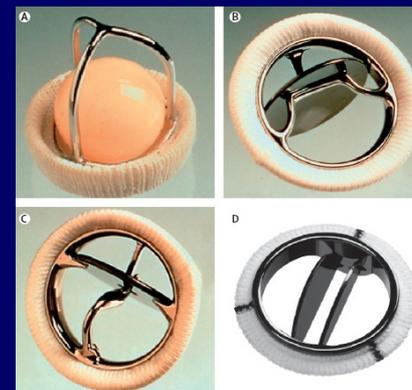
* возможен переход с клопидогрела

** если не было предшествующего клопидогрела, не высокий риск кровотечений, не планируется срочное КШ

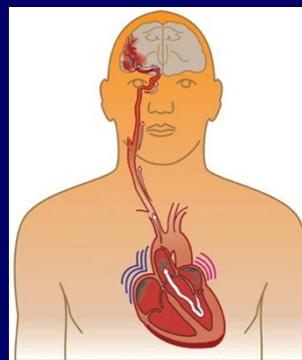
Антагонисты витамина К после ОКС

- непереносимость аспирина и/или блокаторов P2Y₁₂

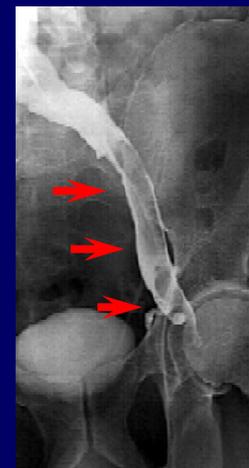
- механические протезы клапанов сердца



- фибрилляция предсердий с повышенным риском кардиоэмболического инсульта



- недавно перенесенный ТГВ/ТЭЛА



Антитромботическая терапия в первый 1 год после ОКС

- 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

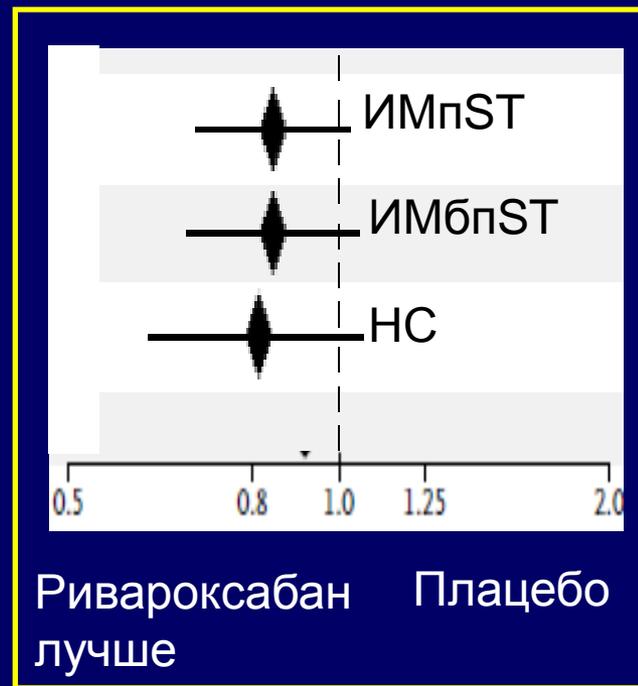
- Антагонисты витамина К с МНО 2,5-3,5

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 →

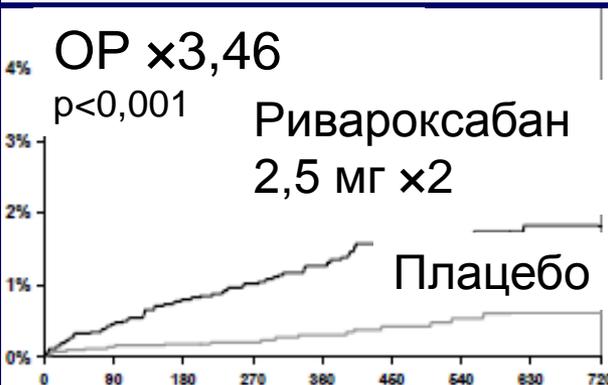
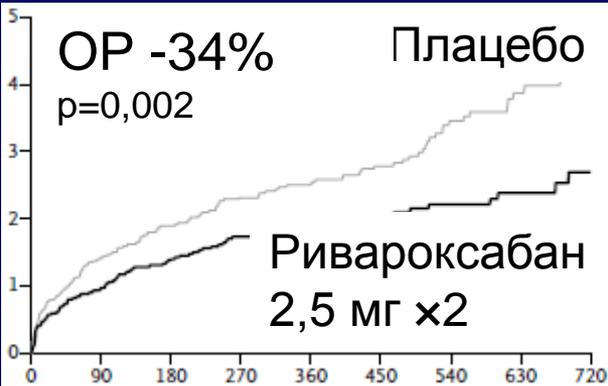
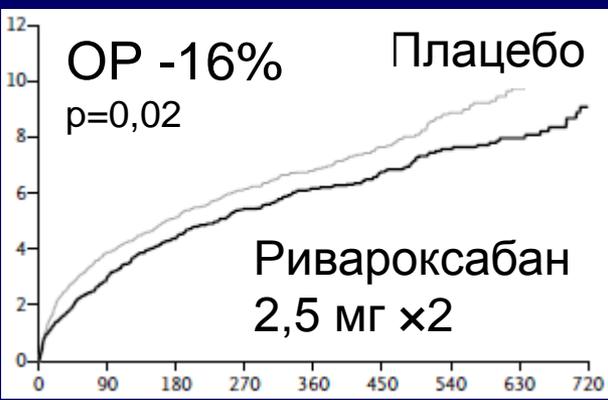
Сосудистая смерть



Ривароксабан лучше
Плацебо

Крупное
кровотечение,
не связанное
с операцией КШ

ОР внутримозгового
кровотечения ×2,83



Антитромботическая терапия в первый 1 год после ОКС

- Аспирин 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 или prasugrel 10 ×1 *
или тикагрелор 90 ×2* (* если показаны; эффективнее, но чаще кровотечения)

или

- Антагонисты витамина К с МНО 2-2,5 + аспирин 75 ×1

или

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

или

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

или

Аспирин + клопидогрел + антагонисты витамина К ???

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

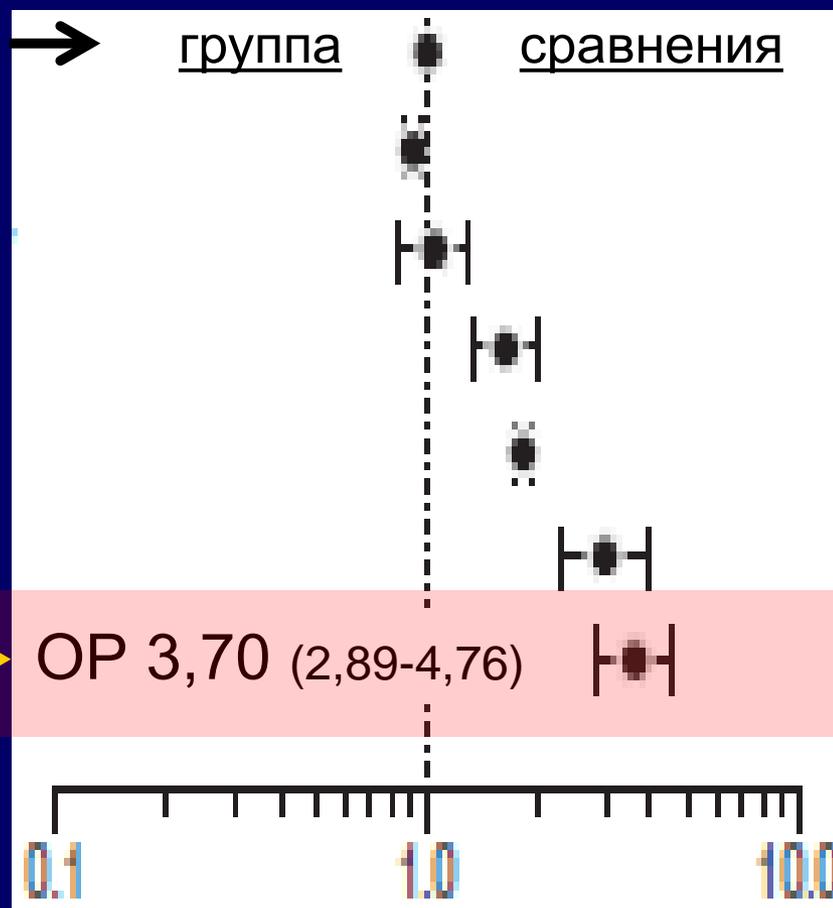
только клопидогрел

аспирин + клопидогрел

варфарин + аспирин

варфарин + клопидогрел

тройная терапия →

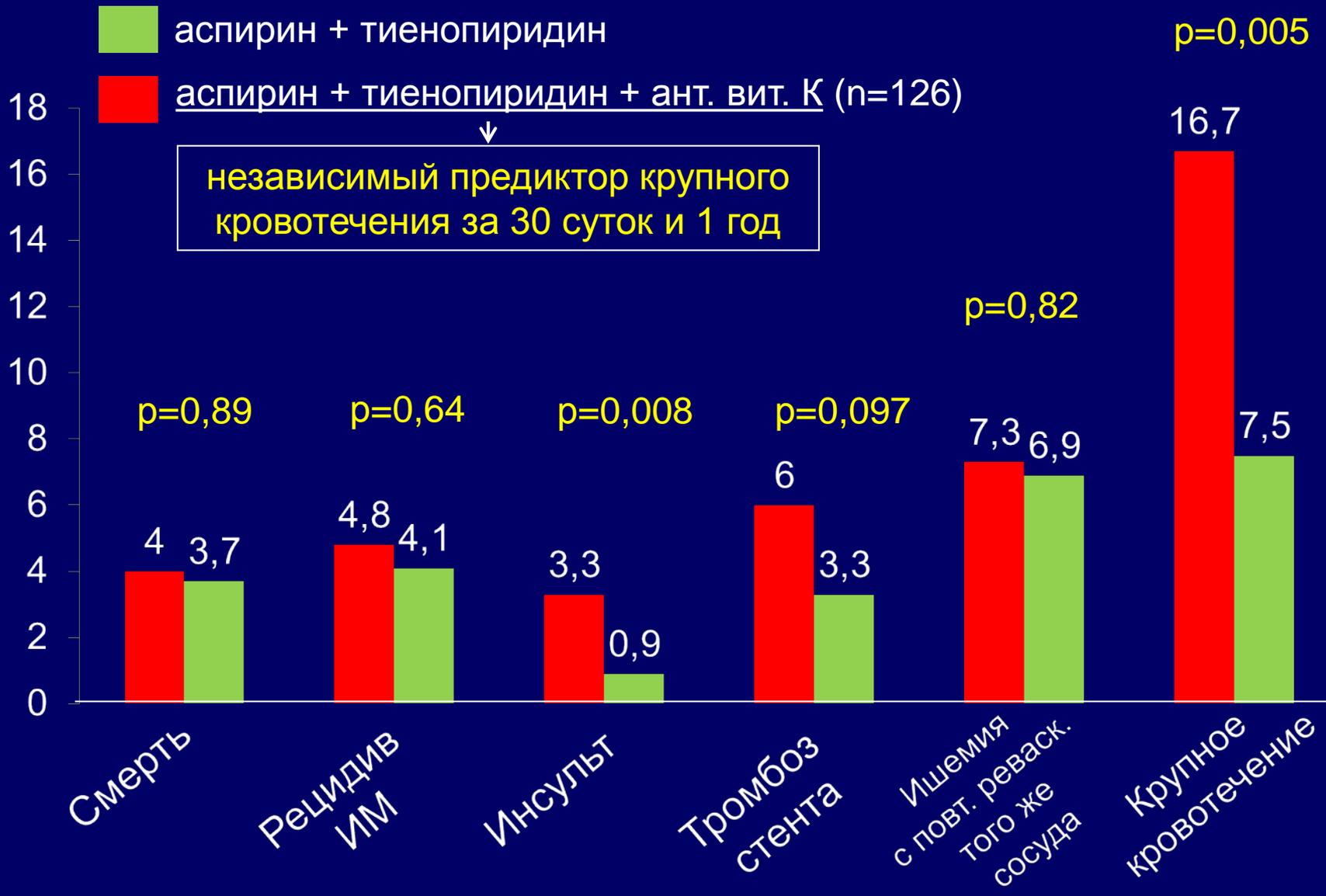


Тройная антитромботическая терапия после стентирования при большом переднем ИМ Мета-анализ 10 контролируемых исследований (n=10 883)

	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 (при видимом тромбе -44)
Крупное внечерепное кровотечение	2,37 (1,62-3,47) [×2,37 раза]	+ 15

Тройная антитромботическая терапия после первичного ЧКВ при ОКС с ↑ ST

Исследование HORIZONS-AMI (n=3 320): исходы за 1 год



Сочетание аспирина, клопидогрела и антагонистов витамина К: современные представления

- 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

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

- как минимум 1 месяц после голометаллического стента
- как минимум 6 месяцев после стента, выделяющего лекарства

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

Антитромботическое лечение после коронарного стентирования у нуждающихся в антикоагулянтах

Открытое исследование ISAR-TRIPLE

Планировалось включить 600 больных,
нуждающихся в пероральных антикоагулянтах,
после имплантации стентов,
выделяющих лекарства (не в ствол левой коронарной артерии)



Первичная конечная точка: ишемические события за 9 месяцев

Вторичная конечная точка: крупные кровотечения за 9 месяцев

Уточнение длительности сочетания аспирина с клопидогрелом после коронарного стентирования

	n	Длительность двойной терапии (месяцев)	Тип стента
REAL + ZEST LATE	2 701	≈12 vs 24	DES
EXCELLENT	1 443	6 vs 12	SES/EES
PRODIGY (74% ОКС)	2 013	6 vs 24	DES/BMS
ITALIC	3 200	6 vs 12	EES
ISAR-SAFE	6 000	6 vs 12	DES
OPTIMIZE (ИМбпST)	3 120	3 vs 12	ZES
DART	20 645	12 vs 30	DES/BMS

Новые пероральные антикоагулянты после ОКС у больных с фибрилляцией предсердий

Без антиагрегантов	не изучено
В сочетании с аспирином	мало данных
В сочетании с аспирином и клопидогрелом	мало данных*
В сочетании с прасугрелом	не изучено
В сочетании с тикагрелором	не изучено
При чрескожных коронарных вмешательствах	не изучено

* В сочетании с аспирином и клопидогрелом:

- апиксабан не приносил пользы, рост частоты кровотечений (APPRAISE-2)
- ривароксабан в дозах, рекомендуемых для ФП, не изучен
- больше всего информации по дабигатрану (подгруппа в RE-LY)

Некоторые спорные вопросы современной антитромботической терапии при ОКС

- Новые блокаторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов к АДФ (тикагрелор, прасугрел) повышают эффективность лечения ОКС, но их использование может быть сопряжено с увеличением риска кровотечений. Кроме того, эти препараты изучены не у всех категорий больных и не при все подходах к лечению ОКС.
- Тройная антитромботическая терапия с использованием сочетания аспирина, клопидогрела и антагониста витамина К, хотя и может способствовать повышению эффективности лечения ОКС, сопряжена с существенным риском крупных кровотечений. Соответственно, ее рекомендуют использовать как можно короче.
- Новые пероральные антикоагулянты у больных с ФП при ОКС не изучены. Поэтому у больных, нуждающихся в длительном приеме антикоагулянтов, в ранние сроки заболевания разумно перейти на парентеральное введение, а затем в ближайший 1 год предпочесть антагонисты витамина К