

Место препарата Брилинта в лечении больных ИБС
1.07.2017

БРИЛИНТА 60 мг – КОМУ, КОГДА, ДЛЯ ЧЕГО?

Профессор Чесникова Анна Ивановна
Председатель Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов

Лекция при поддержке компании АстраЗенека
Представлена только информация в рамках зарегистрированных в РФ показаний
Мнение лектора не всегда может совпадать с точкой зрения компании АстраЗенека

Кому: Определить популяцию пациентов, у которых целесообразно продолжение ДАТТ с приёмом Брилинты в дозе 60 мг, по прошествии 12 месяцев

Когда: Определить оптимальное время для начала терапии

Для чего: Обсудить преимущества продления терапии препаратом Брилинта 60 мг у пациентов, перенесших инфаркт миокарда год и более назад

Рассматриваемые вопросы



Продолжение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) на срок более 12 месяцев: КОМУ, КОГДА, ДЛЯ ЧЕГО?

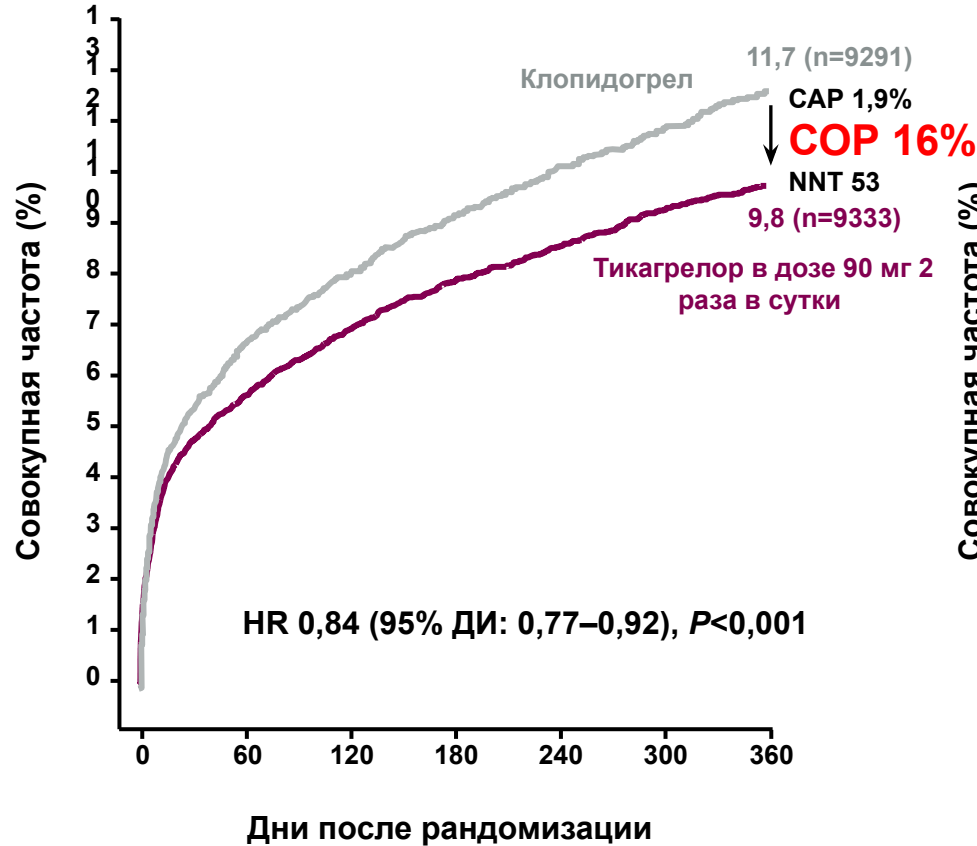
- PLATO
- Рекомендации по ДАТТ



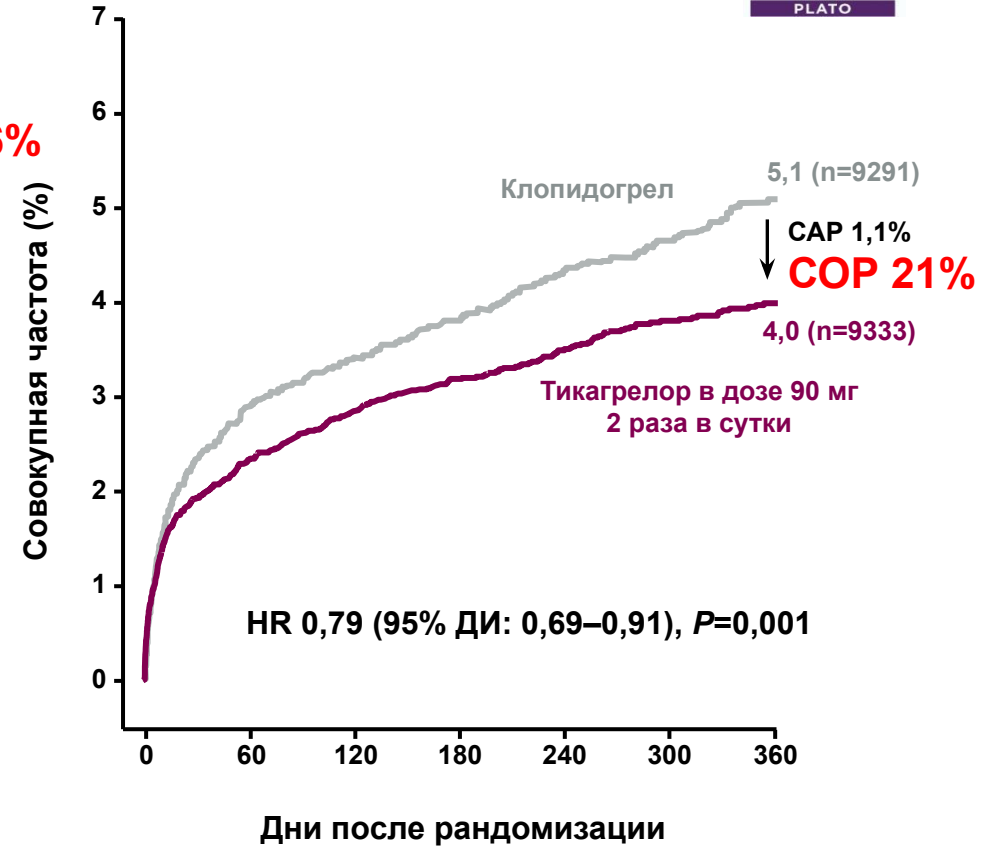
В исследовании PLATO установлено, что по профилю польза/риск Брилинта в дозе 90 мг превосходит клопидогрел у пациентов с ОКС

1

Первичная конечная точка эффективности:
Время до С-С смерти, ИМ или инсульта



Вторичная конечная точка эффективности:
Время до С-С смерти



CAP - снижение абсолютного риска; COP – снижение относительного риска, NNT = количество пациентов, которые должны получить лечение (number needed to treat) для предотвращения одного события
Wallentin L et al. N Engl J Med 2009;361:1045–1057

В современных рекомендациях указано, что ДАТТ следует проводить в течение 12 месяцев, при этом Брилинта отмечена в качестве предпочтительного выбора по сравнению с клопидогрелом, также в них указано на необходимость рассмотрения вопроса о продолжении ДАТТ >12 месяцев

РЕКОМЕНДАЦИИ	2014	2015		2014-2015		
	ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по реваскуляризации миокарда ¹	ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по лечению пациентов с ОКС бпST ²		РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по лечению пациентов с ОКС ^{5,6}		
	ИМ нST ЧКВ	ОКС бпST ЧКВ	ОКС бпST КТ	ОКС нST ЧКВ	ОКС бпST ЧКВ	ОКС бпST КТ
ДАТТ рекомендуется на 12 МЕСЯЦЕВ	✓ класс I, уровень A <i>За исключением противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечений</i>	✓	✓	✓	✓	✓
БРИЛИНТА® предпочтительнее клопидогрела	✓ класс I, уровень B [†]	✓	✓	✓	✓	✓
ДАТТ возможно рассмотреть на период БОЛЕЕ 12 МЕСЯЦЕВ	<i>не включено в рекомендации</i>	✓	✓		✓	✓
		класс IIb, уровень A <i>После тщательной оценки ишемического и гемморагического рисков[‡]</i>			класс IIb, уровень A	

УД = уровень доказательности

1. Windecker S et al. Eur Heart J 2014;35:2541–2619; 2. Roffi M et al. Eur Heart J 2016;36: 267–315; 3. Piepoli MF et al. Eur Heart J 2016;37: 2315–2381; 4. Levine GN et al. Circulation 2016;134:e123–155; 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016.

В современных рекомендациях указано, что ДАТТ следует проводить в течение 12 месяцев, при этом Брилинта отмечена в качестве предпочтительного выбора по сравнению с клопидогрелом, также в них указано на необходимость рассмотрения вопроса о продолжении ДАТТ >12 месяцев

	2014	2015	2014-2015
	ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Брилинта в комбинации с АСК – единственный ингибитор P2Y12, который зарегистрирован у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда для профилактики последующих сердечно-сосудистых событий не только в первые часы, но и при длительном лечении свыше 12 месяцев*

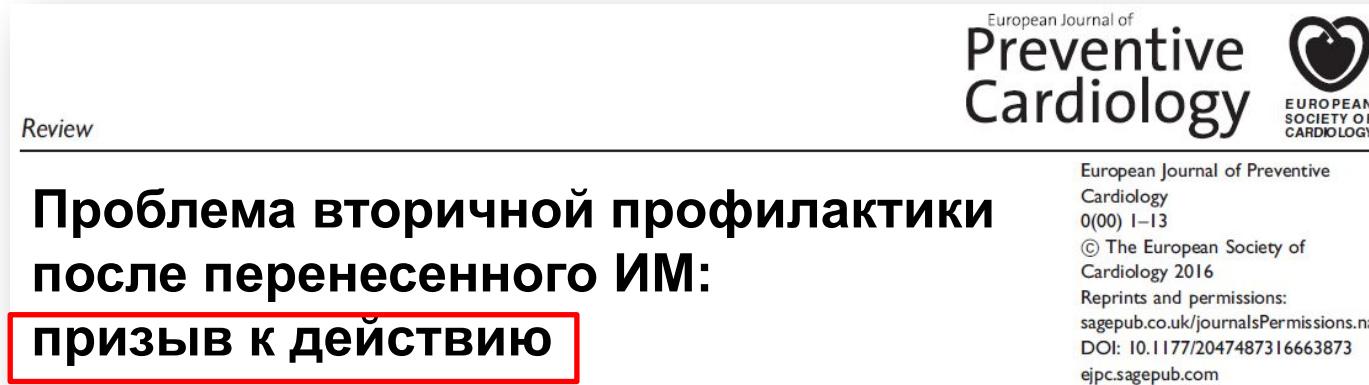
ДАТТ возможно рассмотреть на период БОЛЕЕ 12 МЕСЯЦЕВ	не включено в рекомендации	✓	✓	✓	✓
		класс IIb, уровень A После тщательной оценки ишемического и гемморагического рисков [‡]		класс IIb, уровень A	

* Сохранение долгосрочного риска определяется как ≥1 дополнительного атеротромботического фактора риска (возраст ≥65 лет, >1 предшествующего ИМ, многососудистое поражение коронарного русла, наличие сахарного диабета, хроническая болезнь почек без терминальной почечной недостаточности).

1. Windecker S et al. Eur Heart J 2014;35:2541–2619; 2. Roffi M et al. Eur Heart J 2016;36: 267–315; 3. Piepoli MF et al. Eur Heart J 2016;37: 2315–2381; 4. Levine GN et al. Circulation 2016;134:e123–155; 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016.

Продолжение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) на срок более 12 месяцев: КОМУ, КОГДА, ДЛЯ ЧЕГО?





В 2016 году Европейским кардиологическим обществом выпущен «призыв к действию»:

- подчёркивался **высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ИМ;**
- обозначена **актуальность проблемы совершенствования методов вторичной профилактики.**

- Приблизительно 50% значимых коронарных событий развиваются у пациентов, ранее уже выписанных из стационара с диагнозом ИБС
- Профилактика ИМ крайне важна с целью снижения риска и улучшения состояния пациентов

APOLLO: примерно у 1 из 5 пациентов с отсутствием событий на протяжении первого года после перенесенного ИМ за последующие 3 года развился ИМ или инсульт, либо наступила смерть



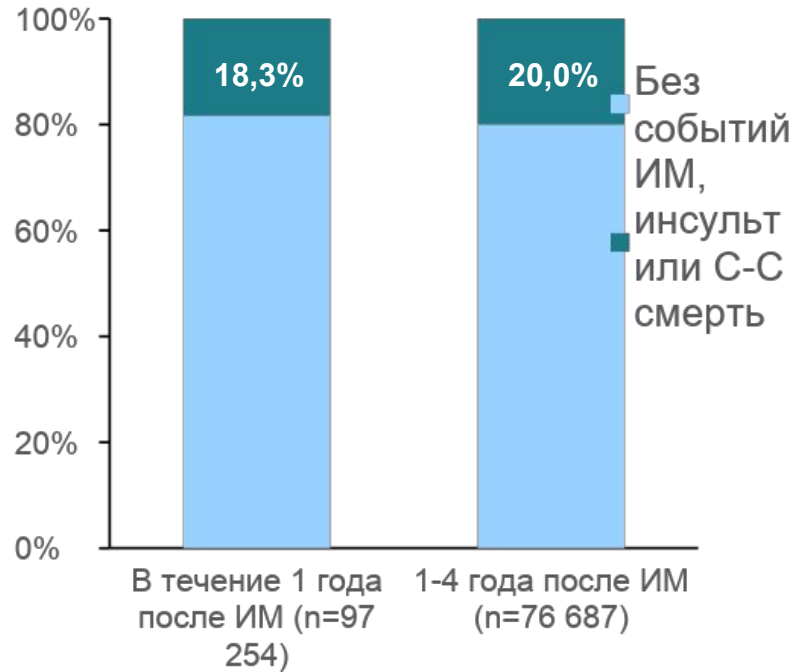
* С коррекцией по различиям в исследуемых популяциях. Затемнённые области / цифры в скобках [95% ДИ] Rapsomaniki E *et al.* ESC Late Breaking Registry presentation, 2014.

16 770 пациентов с ИМ
в анамнезе из 44 стран

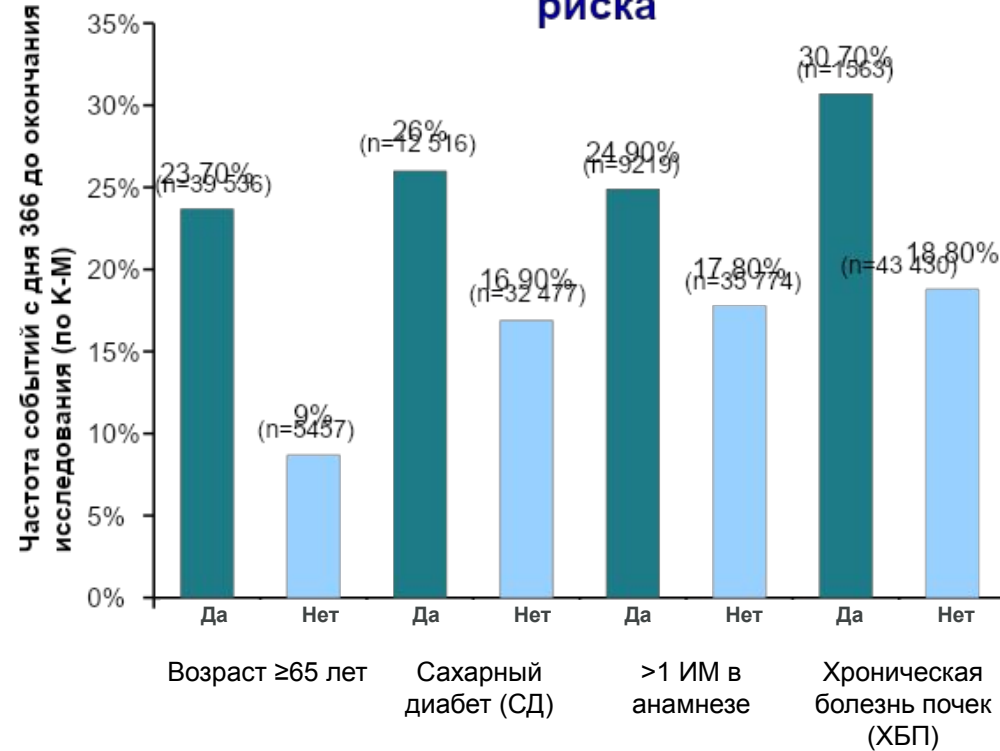


APOLLO HELICON: риск сердечно-сосудистых осложнений сохраняется по прошествии 12 месяцев, а у пациентов с отдельными характеристиками оказывается ещё более высоким

Частота комбинированной конечной точки (С-С смерть, ИМ или инсульт)



Частота сердечно-сосудистых событий: ССС/ИМ/ИИ увеличивается при наличии определенных факторов риска

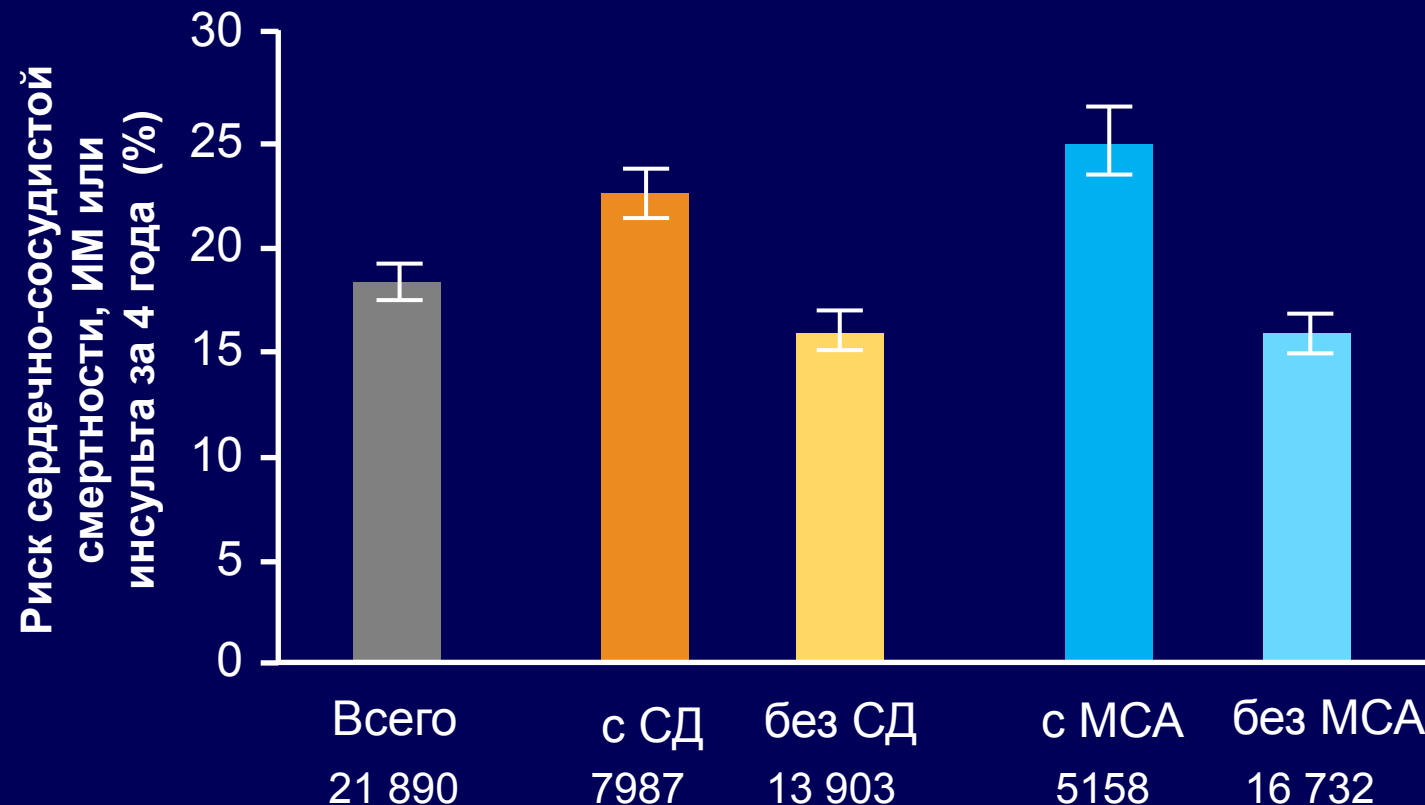


* Анализ пациентов, выживших на протяжении 12 месяцев без повторного ИМ или инсульта в возрасте ≥50 лет при наличии по крайней мере одного фактора высокого риска, с коррекцией по: возрасту, полу, наличию СД, >1 ИМ в анамнезе и ХБП. **Представлен С-С риск на третий год наблюдения** по референсным характеристикам пациентов: возраст – 76 лет (медиана возраста в исследуемой популяции), прочие факторы с коррекцией по доле женщин, наличию сахарного диабета, >1 ИМ в анамнезе и по наличию ХБП

1. Jernberg T *et al.* *Eur Heart J* 2015;36:1163–1170
2. Janzon M *et al.* Poster presented at the American College of Cardiology, 2015
3. Rapsomaniki *et al.* *BMJ* 2016;353:i3163 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3163>

Наличие сахарного диабета и многососудистого атеросклероза различной локализации увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности, ИМ или инсульта у пациентов, перенесших ишемические эпизоды

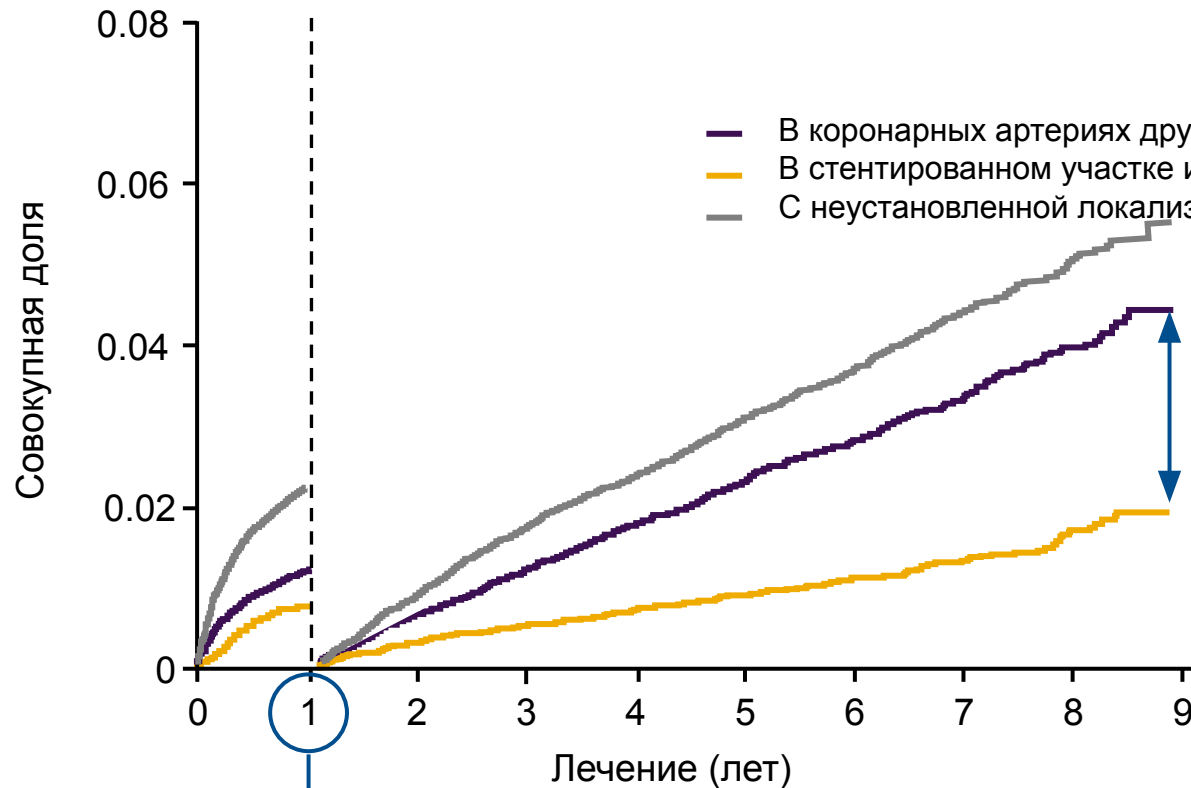
- Регистр REACH: 4-летняя частота событий у пациентов, перенесших ИМ или инсульт



SWEDHEART: риск повторного ИМ

2

Среди **41 789** пациентов с установленной локализацией предшествующего ИМ **повторный ИМ произошёл у 3603 пациентов (8,6%)**



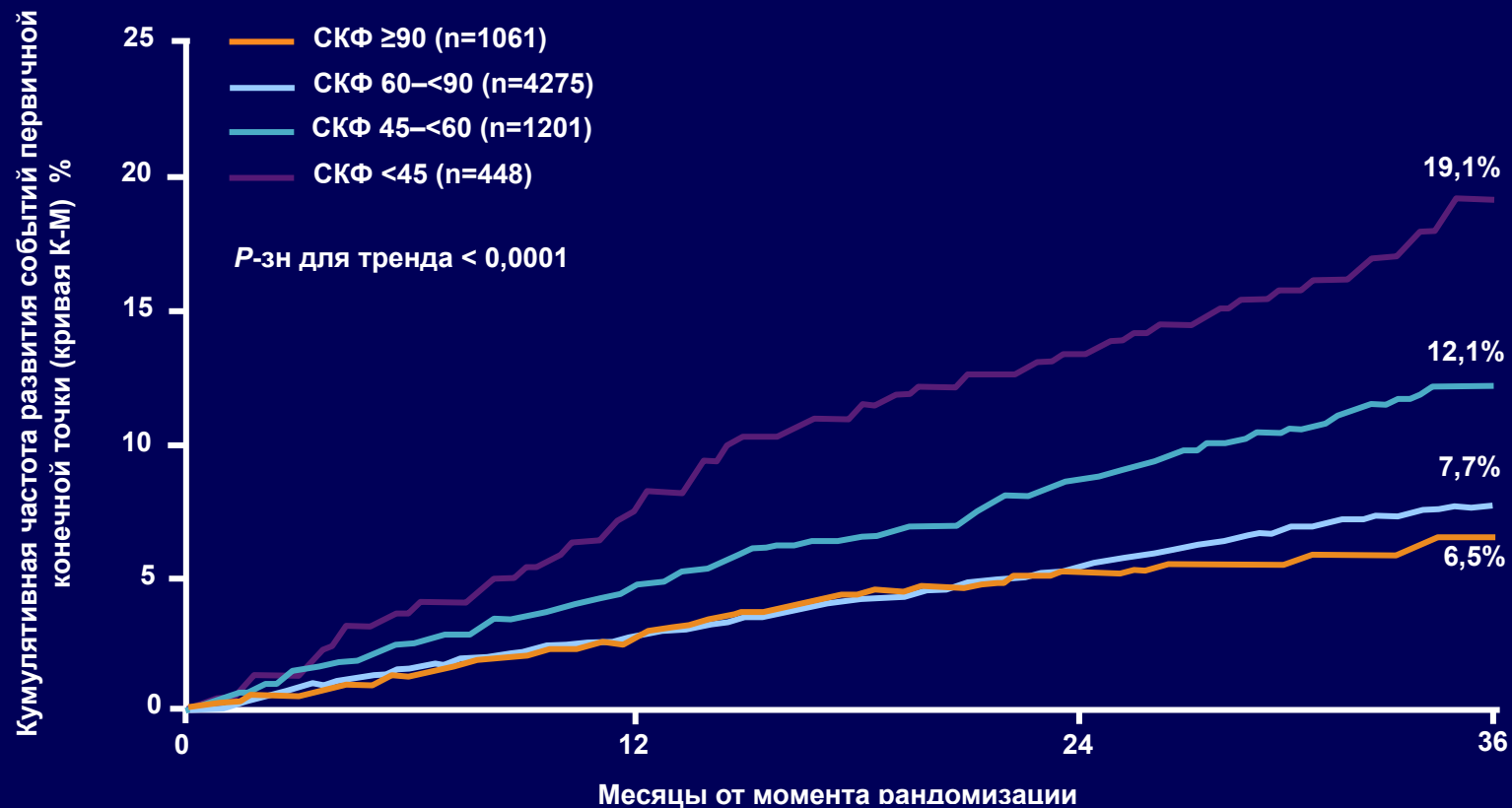
Поэтапный анализ (за 1 год) вероятности повторного ИМ (в течение 1 года либо после 1 года)

Риск повторного инфаркта миокарда, обусловленный поражением коронарных артерий другой локализации, был в **2 раза выше** по сравнению с риском повторных событий, обусловленных поражением исходной инфаркт-связанной артерии

Приблизительно 50% случаев повторных ИМ были расценены как «неопределённые», поскольку они не отвечали определениям ни «той же (области инфаркт-связанной артерии)», ни «другой» локализации при проведении коронарной ангиографии (КАГ), либо им было выбрано консервативное лечение

Varenhorst C *et al.* Presented at AHA, November 2016

Риск ишемических событий в зависимости от СКФ



Продолжение ДАТТ на протяжении >12 месяцев после перенесенного ИМ снижает риск последующих событий в отдельных категориях пациентов

2

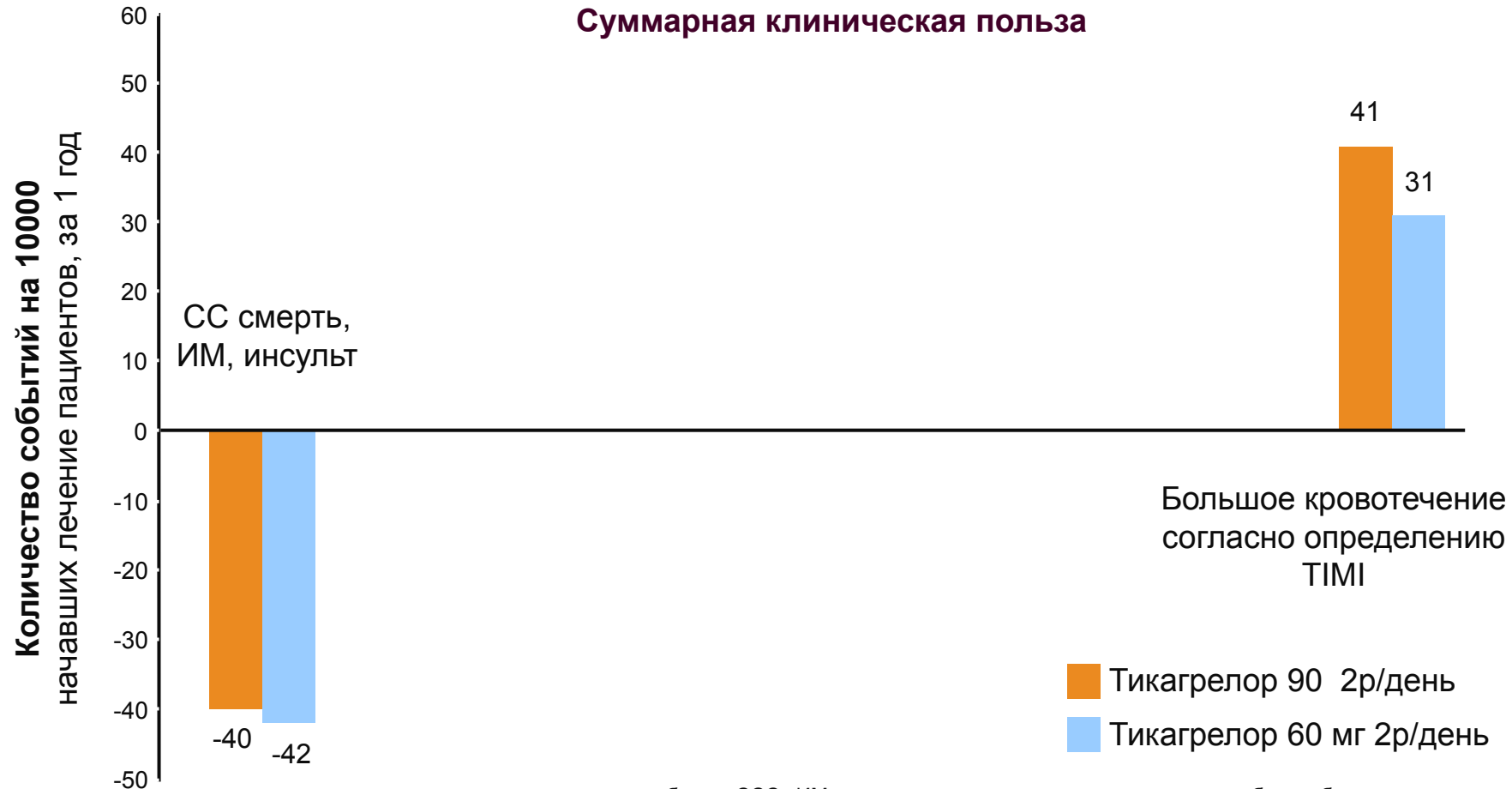
Название исследования	ДАРТ ¹	PEGASUS-TIMI 54 ²
Описание исследования	Сравнение 12 и 30 месяцев ДАТТ (АСК + тиенопиридин в открытом режиме) после установки СЛП Пациенты: показания к ДАТТ после коронарного стентирования	ДАТТ (АСК + тикагрелор по 60 или 90 мг) по сравнению с монотерапией АСК на протяжении 36 месяцев Пациенты: возраст ≥50 лет при наличии в анамнезе спонтанного ИМ за 1–3 года до включения и по крайней мере одним дополнительным атеротромботическим фактором риска *
N	9961 (11 стран, 452 центра)	21 162 (31 страна, 1161 центр)
Интервенции	ДАТТ на протяжении 12 месяцев, далее – рандомизация 1:1 в группы ДАТТ либо только АСК на протяжении дальнейших 18 месяцев	Рандомизация 1:1:1 в группы АСК + тикагрелор по 60 мг, либо тикагрелор по 90 мг [†] , либо плацебо на протяжении 36 месяцев
Первичная конечная точка	Смерть, ИМ или инсульт, а также тромбоз стента в промежутке между 12 и 30 месяцами (2 равноправных первичных конечных точки)	С-С смерть, ИМ или инсульт
Важнейшие результаты	<ul style="list-style-type: none"> Продолжение ДАТТ достоверно снижает риск тромбоза стента и значимых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) Продолжение ДАТТ коррелировало с увеличением риска умеренных / тяжёлых, но не смертельных кровотечений Продолжение ДАТТ сопровождалось увеличением смертности (не сердечно-сосудистой) В течение 3 месяцев после отмены тиенопиридинов увеличилась частота ишемических осложнений (в зависимости от того, когда именно они развивались) 	<ul style="list-style-type: none"> Тикагрелор в обеих дозах достоверно снижал частоту событий первичной конечной точки, ИМ и инсульта Частота больших кровотечений по TIMI была выше на обеих дозах тикагрелора, чем в группе плацебо. <u>Частота смертельных кровотечений или внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) без смертельного исхода существенно не различалась между какой-либо группой тикагрелора и плацебо</u> Тикагрелор в дозах 90 мг и 60 мг позволил снизить частоту событий первичной конечной точки в схожей степени, анализ польза/риск показал, что <u>польза в предотвращении атеротромботических событий из комбинации СС смерти, ИМ и инсульта перевешивала риск возникновения кровотечений только для дозировки тикагрелора 60 мг</u>

* Возраст ≥65 лет, СД, второй ИМ в анамнезе, многососудистое поражение коронарного русла или ХБП без терминальной почечной недостаточности

[†] Несмотря на включение тикагрелора в дозе 90 мг в исследование PEGASUS-TIMI 54, зарегистрирована для продолжения терапии лишь доза тикагрелора в 60 мг

Оценки вызванных и предотвращенных первых событий, соответствующих конечным точкам эффективности, и кровотечений

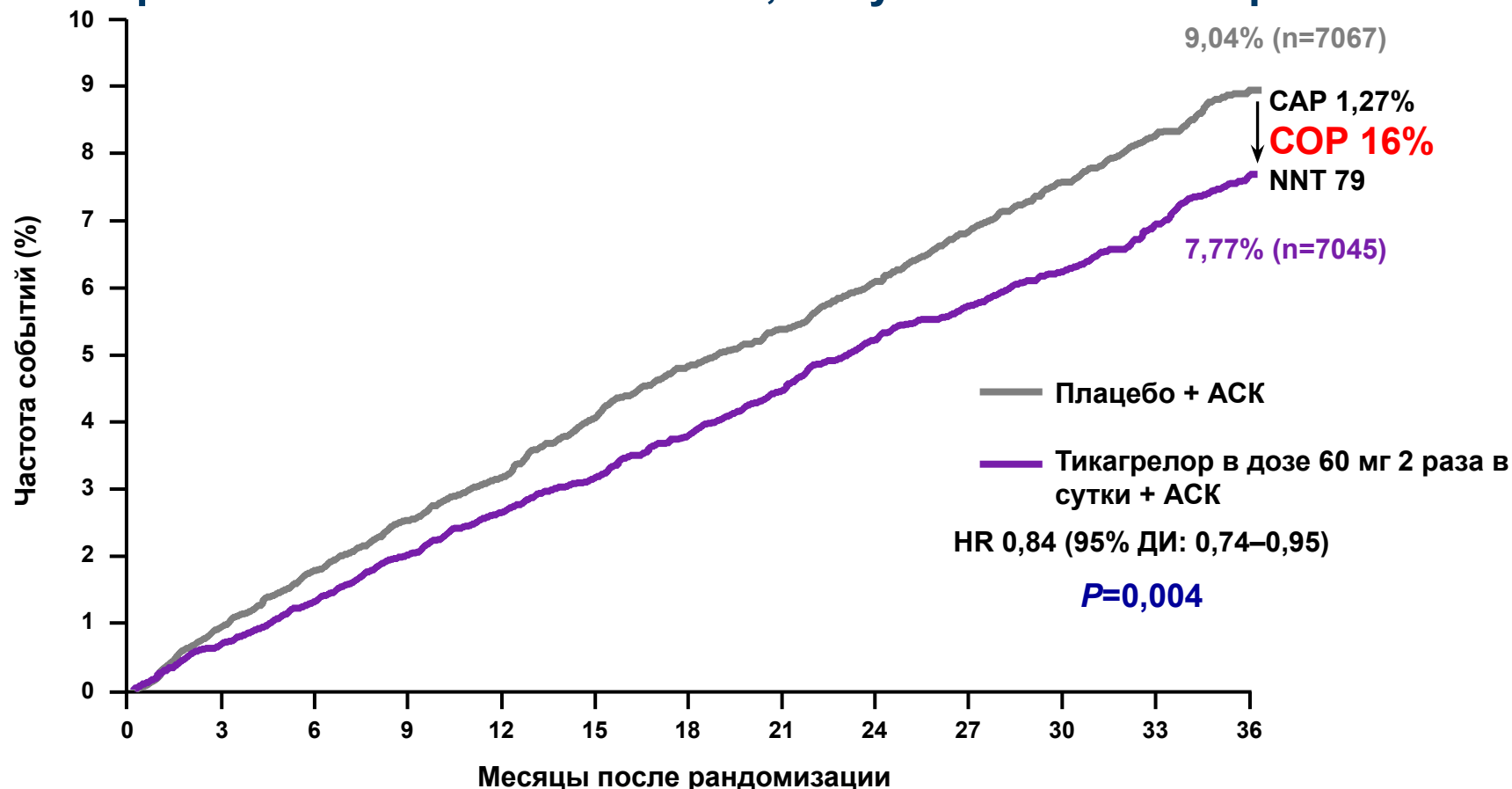
Частоты вычислены в пересчете на 1 год на основании частот событий по Kaplan-Meier за 3 года в популяции «назначенного лечения» (ITT популяция)



Суммарная клиническая польза определяется как сравнение первого наступления события ССС, ИМ или инсульта с наступлением первого события большого кровотечения по определению TIMI; необратимых событий, определяемых как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, фатальное кровотечение или внутричерепное кровоизлияние. Обратите внимание, что оцененные частоты событий основаны на данных, полученных из наблюдаемых показателей снижения абсолютного риска в исследовании PEGASUS-TIMI 54, и поэтому должны рассматриваться как предотвращенные и вызванные события, а не как специфические показатели эффективности. Этот анализ основан на кривых Каплана-Мейера до времени наступления первого события и следовательно сумма событий, включающих ССС, ИМ и инсульт по отдельности не является эквивалентом комбинации сердечно-сосудистой смерти/инфаркта миокарда/инсульта.



Первичная конечная точка: ИМ, инсульт или С-С смерть



Число пациентов с риском события

Плацебо	7067	6979	6892	6823	6761	6681	6508	6236	5876	5157	4343	3360	2028
60 мг 2 раза в сутки	7045	6969	6905	6842	6784	6733	6557	6270	5904	5222	4424	3392	2055

Применение ДАТТ увеличивало частоту больших кровотечений по классификации TIMI, при этом не увеличивая частоту фатальных/внутричерепных кровотечений

Конечная точка	Тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в сутки N=6958; n (%)	Плацебо N=6996; n (%)	Сравнение тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки и плацебо HR (95% ДИ)
Первичная конечная точка безопасности			
<u>Большие кровотечения по TIMI</u>	<u>115 (2,30)</u>	<u>54 (1,06)</u>	<u>2,32 (1,68–3,21)</u> <u>P<0,001*</u>
Вторичные конечные точки безопасности			
ВЧК	28 (0,61)	23 (0,47)	1,33 (0,77–2,31) P=0,31
Геморрагический инсульт	8 (0,19)	9 (0,19)	0,97 (0,37–2,51) P=0,94
Кровотечения со смертельным исходом	11 (0,25)	12 (0,26)	1,00 (0,44–2,27) P=1,00
Кровотечения со смертельным исходом или ВЧК без смертельного исхода	33 (0,71)	30 (0,60)	1,20 (0,73–1,97) P=0,47
Малые кровотечения по TIMI	55 (1,18)	18 (0,36)	3,31 (1,94–5,63) P<0,001
Кровотечения, по поводу которых требовались гемотрансфузии	105 (2,09)	37 (0,72)	3,08 (2,12–4,48) P<0,001
Кровотечения, приведшие к отмене исследуемого препарата †	354 (6,15)	86 (1,50)	4,40 (3,48–5,57) P<0,001

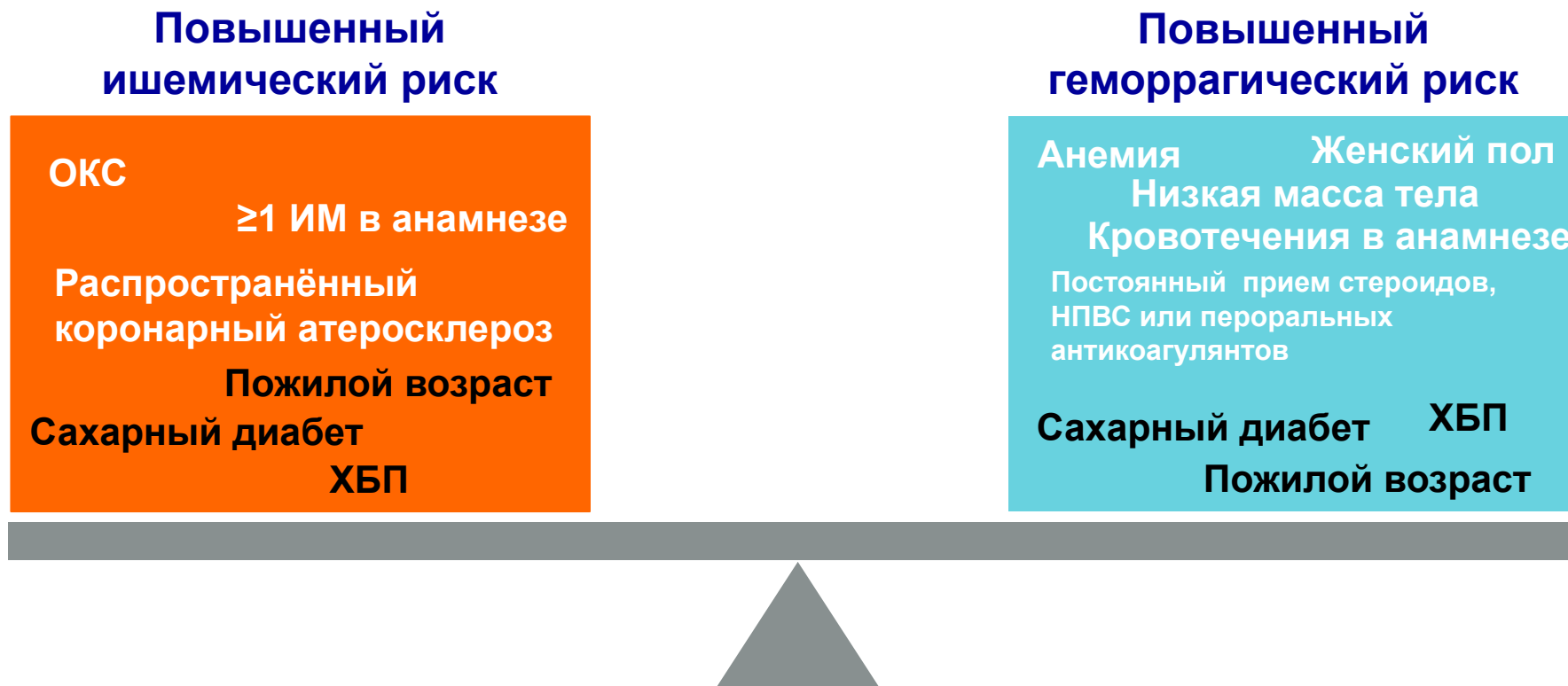
* Говорит о номинальном значении P

† Отмена терапии в связи с кровотечениями обсуждается позже в этой презентации подробнее

Значения частоты представлены в виде расчётных показателей по Kaplan-Meier за 3 года

n = количество пациентов с событиями, а не количество самих событий

Wonasa MP *et al.* N Engl J Med 2015;372:1791–1800



Перечисленные выше факторы риска не являются исчерпывающими, однако отражают наиболее частые состояния у пациентов с ОКС или ИМ в анамнезе, которым может потребоваться ДАТТ, иллюстрируя комплексное взаимодействие между факторами геморрагического и ишемического риска в клинической практике. Следует обратить внимание на необходимость учёта баланса между факторами риска применительно к конкретному пациенту, а также возможность изменения этого баланса с течением времени.

... в инструкции по медицинскому применению препарата **Брилинта 60 мг...**

Брилинта[®], применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском развития атеротромботического осложнения

*После имплантации голометаллических стентов (ГМС) или стентов с лекарственным покрытием (СЛП)

**Без реваскуляризации или тромболитической терапии (ТЛТ)

... в инструкции по медицинскому применению препарата Брилинта 60 мг...

... и в российских рекомендациях по диагностике и лечению больных с ОКСбпСТ (2015 г.)

7.1.5.1.5. Длительность антитромбоцитарной терапии и ее прерывание

В настоящее время у больных с ОКСбпСТ рекомендуемая длительность ДАТТ составляет 1 год вне зависимости от тактики лечения и типа установленного стента. Имеются указания, что у больных высокого риска, переживших первый год лечения без осложнений, продление ДАТТ (сочетание АСК с тикагрелором в дозе 60 мг 2 раза в сутки или клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз в сутки) более 12 мес существенно снижает количество ишемических событий. Однако при этом отмечено достоверное увеличение частоты крупных кровотечений. К такой тактике можно прибегать у отдельных больных с высоким риском тромботических осложнений и низким риском кровотечений (Приложение 8б).


- У ряда больных с высоким риском тромботических осложнений и низким риском кровотечений может быть рассмотрен вопрос о продлении ДАТТ более 1 года [класс IIb, уровень A].

*После имплантации голометаллических стентов (ГМС) или стентов с лекарственным покрытием (СЛП)

**Без реваскуляризации или тромболитической терапии (ТЛТ)

Review

European Journal of
**Preventive
Cardiology**



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

European Journal of Preventive
Cardiology
0(00) 1–13
© The European Society of
Cardiology 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2047487316663873
ejpc.sagepub.com

**Проблема вторичной профилактики
после перенесенного ИМ:
призыв к действию**

*Несмотря на убедительные доказательные данные, **профилактика повторных событий у пациентов, перенесших ИМ, остаётся недостаточной...***

... Последние достижения открывают **новые возможности долгосрочной вторичной профилактики после перенесенного ИМ...** крайне важно выявить пациентов, у которых риск наиболее высок, т.е. пациентов, которым **с наибольшей вероятностью принесёт пользу высокоинтенсивная профилактическая терапия.***

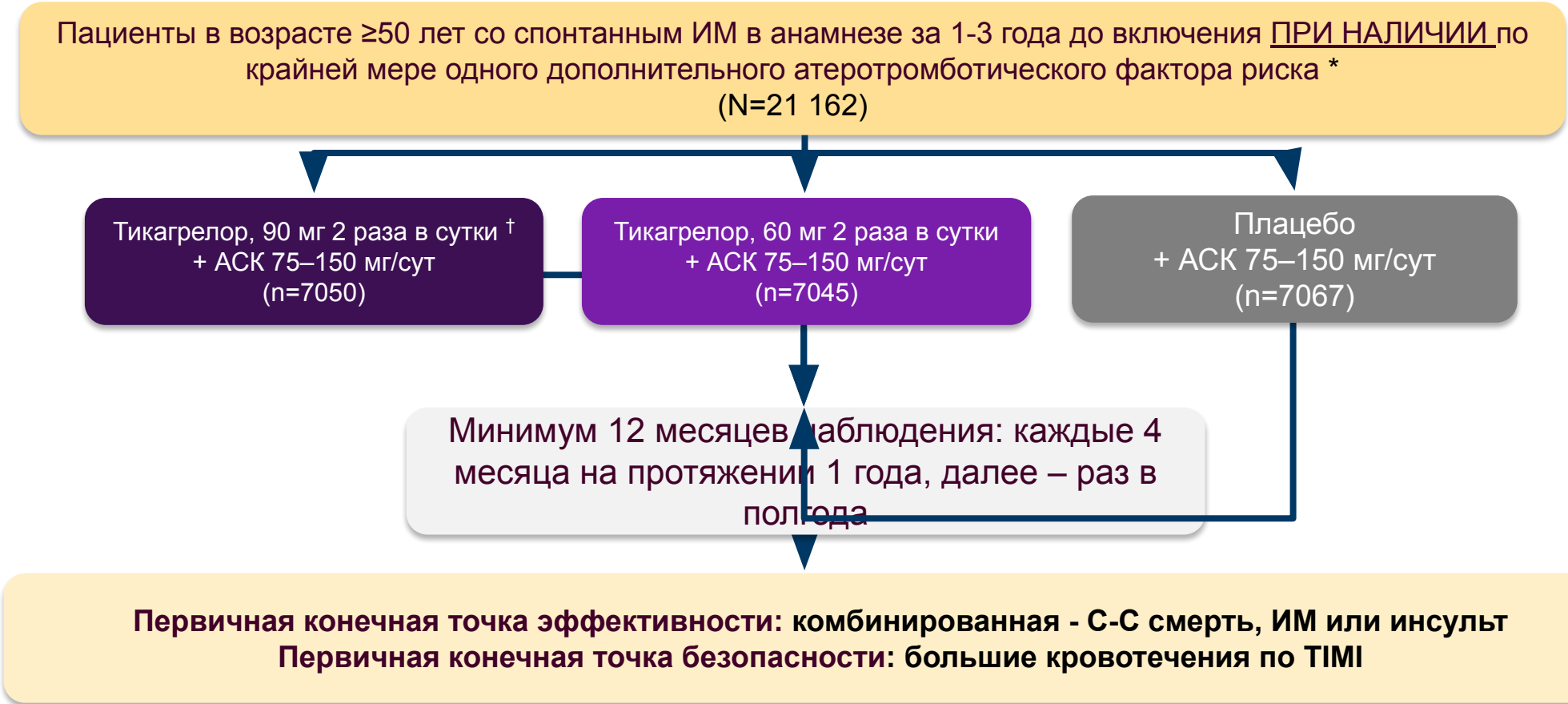
* Включая продолжение ДАТТ на протяжении >12 месяцев после перенесенного ИМ, в дополнение к достижению целевых уровней липидов и артериального давления. В рамках «необходимых безотлагательных мер» в данной публикации также рассматривается необходимость дальнейших исследований, соблюдения здорового образа жизни, роль амбулаторных программ профилактики, правительства, бизнеса, работающего в сфере здравоохранения, и профессиональных организаций.

Продолжение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) на срок более 12 месяцев: КОМУ, КОГДА, ДЛЯ ЧЕГО?



Продолжение ДАТТ у пациентов, перенесших ИМ:
Каких пациентов следует рассматривать?

PEGASUS-TIMI 54: сердечно-сосудистые события у пациентов высокого риска, ранее перенесших ИМ, которые получали тикагрелор в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК



Для достижения контроля над общей частотой ошибок I типа, с целью i) сравнения каждой дозы тикагрелора с плацебо, и ii) проведения промежуточного анализа эффективности независимым комитетом мониторинга данных, в качестве порогового уровня статистической значимости по конечным точкам согласно формальной процедуре иерархического тестирования было принято значение в 0,026 (последовательность анализов следующая: первичная конечная точка эффективности, С-С и общая смертность). Анализ всех прочих конечных точек вне формальной процедуры иерархического тестирования считался поисковым, с «номинальными» значениями p и пороговым уровнем «номинальной» статистической значимости в 0,05.

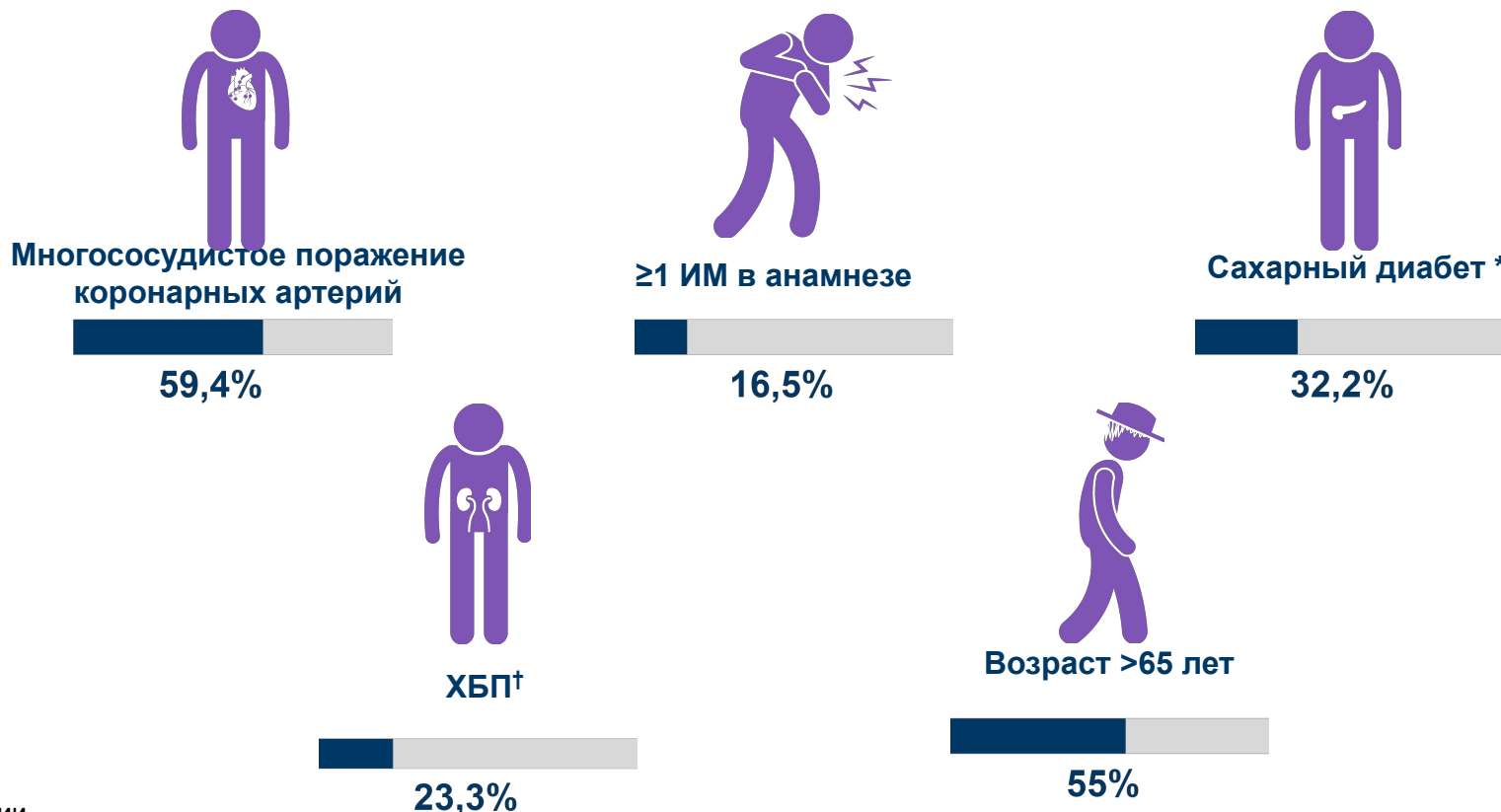
* Возраст ≥ 65 лет, сахарный диабет, второй ИМ в анамнезе, многососудистое поражение коронарного русла или хроническая болезнь почек без ХПН
Bonaca MP *et al.* *Am Heart J* 2014;167:437–444; Bonaca MP *et al.* *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800

В исследование PEGASUS-TIMI 54 включали пациентов с наиболее высоким риском повторных эпизодов по сравнению с общей популяцией пациентов, которые переносят ИМ

3



- Возраст ≥ 50 лет; на момент включения назначена и хорошо переносится АСК
- В анамнезе – спонтанный ИМ за 1–3 года до включения, при наличии по крайней мере одного дополнительного фактора риска: ^{1–4}



* На терапии

† Хроническая болезнь почек без терминальной почечной недостаточности характеризуется как клиренс креатинина <60 мл/мин исходно. Исключались пациенты, которым по поводу почечной недостаточности показан диализ.³

1. Bonaca MP *et al.* *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800; 2. Bonaca MP *et al.* *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800. Supplementary information; 3. Magnani G *et al.* *Eur Heart J* 2015;37:400–408.; 4. Bonaca MP *et al.* *Am Heart J* 2014;167:437-444



- Запланированное применение антагониста рецепторов P2Y₁₂, дипиридамола, цилостазола или антикоагулянтов во время исследования
- Известное гемorragическое нарушение
- Ишемический инсульт или внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, опухоль в ЦНС или отклонение в анатомии внутричерепных сосудов
- Желудочно-кишечное кровотечение в течение предшествующих 6 месяцев или крупное оперативное вмешательство в течение предшествующих 30 дней
- Высокий риск эпизодов брадикардии
- Тяжёлое нарушение функции печени или почек

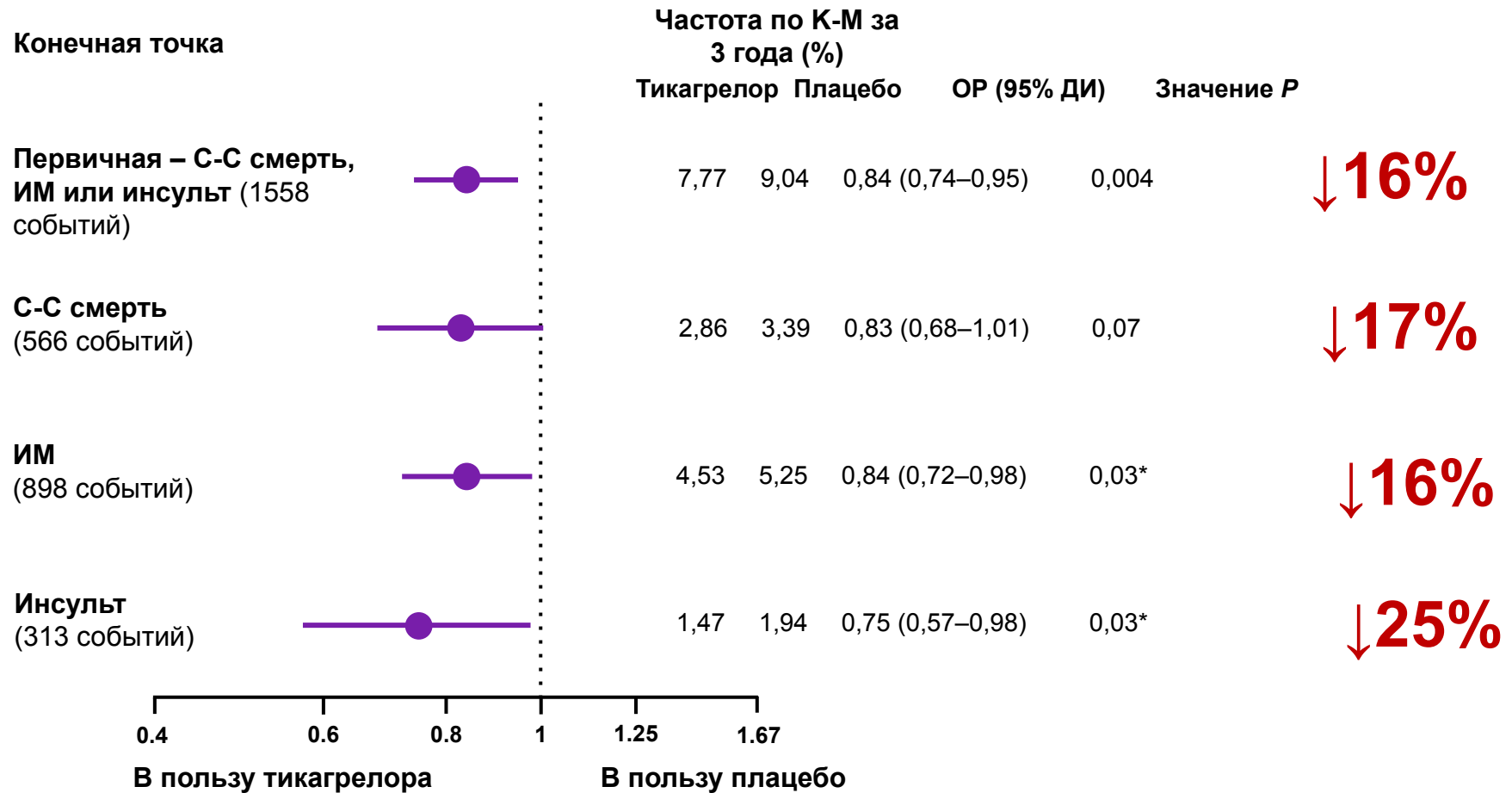
PEGASUS-TIMI 54: исходные характеристики были сбалансированы между терапевтическими группами

Характеристика	Тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в сутки N=7045; n (%)	Плацебо N=7067; n (%)
Демографические характеристики		
Возраст – лет, средний (СО)	65,2 (8,4)	65,4 (8,3)
Женщины	1661 (23,6)	1717 (24,3)
Европеоидная раса *	6077 (86,3)	6124 (86,7)
Масса тела - кг, средняя (СО)	82,0 (17,0)	81,8 (16,6)
Клинические характеристики		
Артериальная гипертензия	5461 (77,5)	5484 (77,6)
Гиперхолестеринемия	5380 (76,4)	5451 (77,1)
Курение в настоящее время	1206 (17,1)	1143 (16,2)
Сахарный диабет	2308 (32,8)	2257 (31,9)
Многососудистое поражение коронарного русла – n от общего n (%)	4190/7042 (59,5)	4213/7067 (59,6)
ЧКВ в анамнезе ** – n от общего n (%)	5879/7044 (83,5)	5837/7066 (82,6)
>1 ИМ в анамнезе	1168 (16,6)	1188 (16,8)
Заболевания периферических артерий	368 (5,2)	404 (5,7)
Клиренс креатинина <60 мл/мин – n от общего n (%)	1547/6955 (22,2)	1649/6985 (23,6)
Эпизод, послуживший основанием для включения †		
Лет после ИМ – медиана (IQR)	1,7 (1,2–2,3)	1,7 (1,2–2,3)
ИМ с ↑ST	3757/7035 (53,4)	3809/7057 (54,0)
ИМ без ↑ST	2842/7035 (40,4)	2843/7057 (40,3)
Тип ИМ неизвестен	436/7035 (6,2)	405/7057 (5,7)
Лекарственная терапия на момент включения		
АСК (в любой дозе)	7036 (99,9)	7057 (99,9)
Статины	6495 (92,2)	6583 (93,2)
β-блокаторы	5796 (82,3)	5878 (83,2)
иАПФ или БАР	5631 (79,9)	5697 (80,6)

* Согласно самостоятельным сообщениям пациентов; ** 96,5% ЧКВ включали стентирование; † Пациенты, у которых не удавалось верифицировать ИМ в анамнезе, исключались из знаменателя, а также из расчёта медианы числа лет после ИМ
 Vonasa MP et al. N Engl J Med 2015;372:1791–1800

PEGASUS-TIMI 54: благоприятные эффекты ДАТТ сохранялись в отношении всех компонентов первичной конечной точки

Сравнение тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки и плацебо



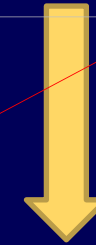
* Говорит о номинальном значении P

Субанализ исследования PEGASUS-TIMI 54

В группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и инфарктом миокарда в анамнезе, получавших тикагрелор, отмечалось снижение риска коронарной смерти, инфаркта миокарда или определенного тромбоза стента

Тикагрелор 90 мг
ОР 0,75 95% ДИ (0,64-0,91)

Тикагрелор 60 мг
ОР 0,75 95% ДИ (0,62-0,90)



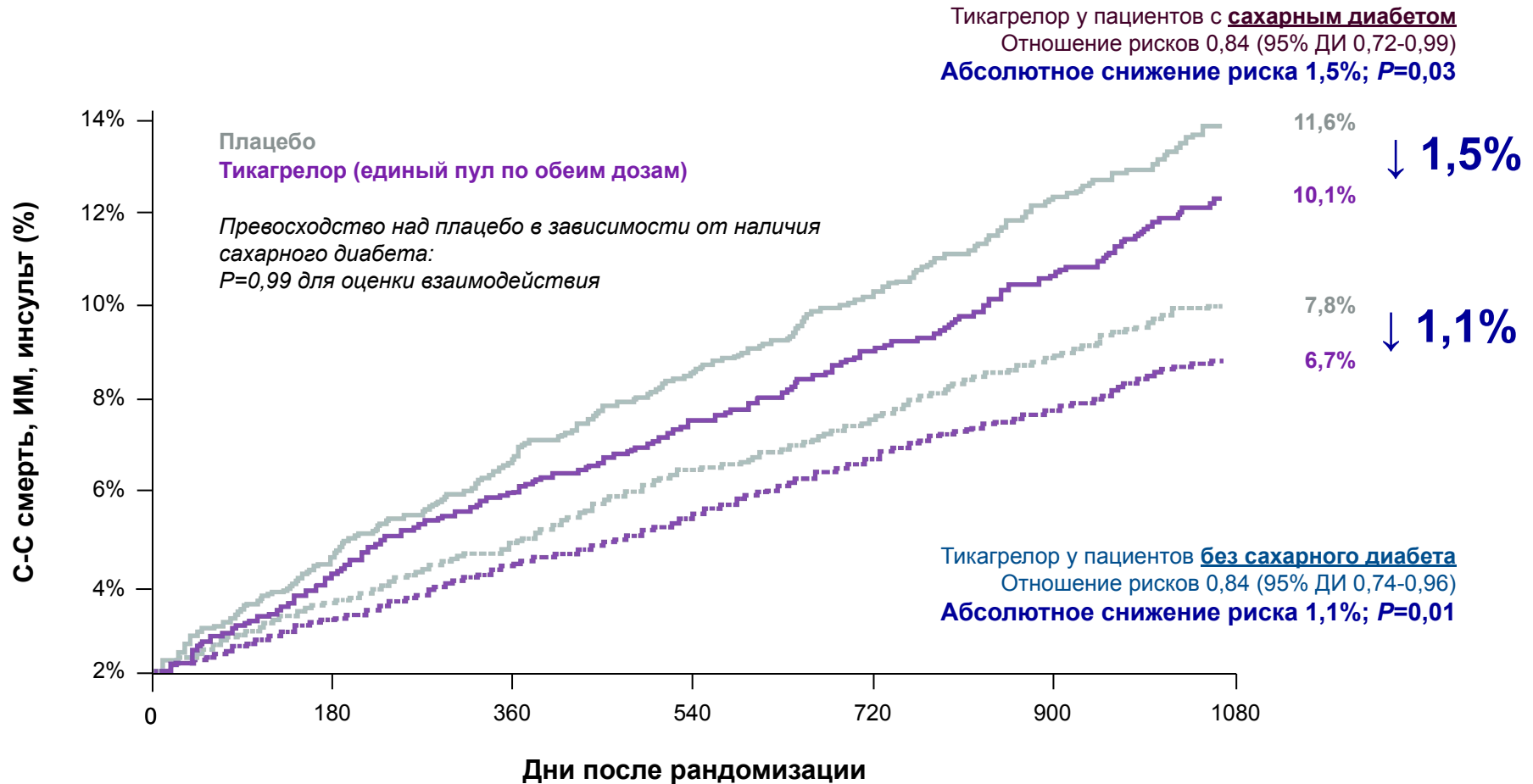
СОР 25%

Плацебо

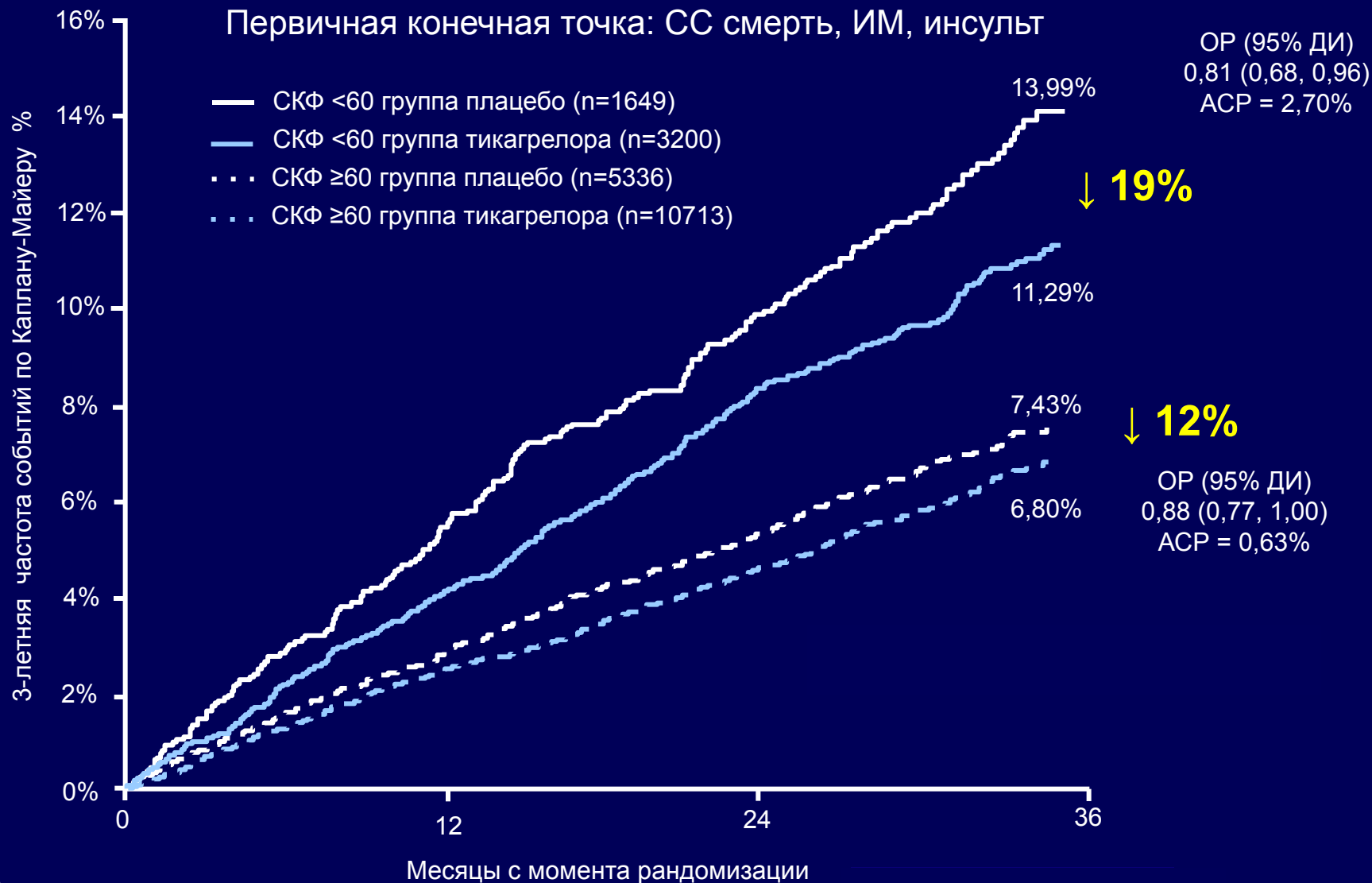
Тикагрелор 90 мг

Тикагрелор 60 мг

Первичная конечная точка – значимые сердечно-сосудистые осложнения



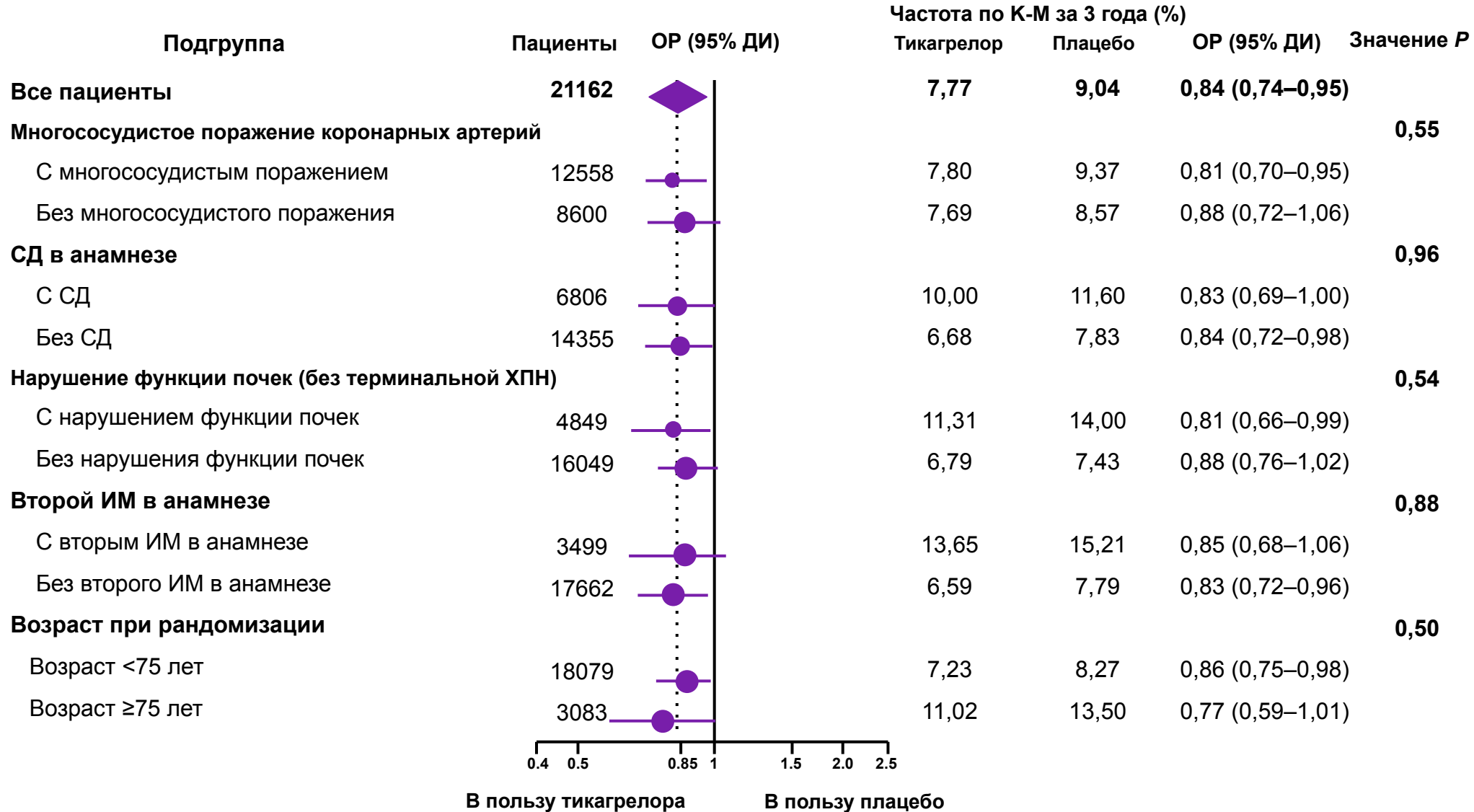
Эффективность тикагрелора в зависимости от СКФ



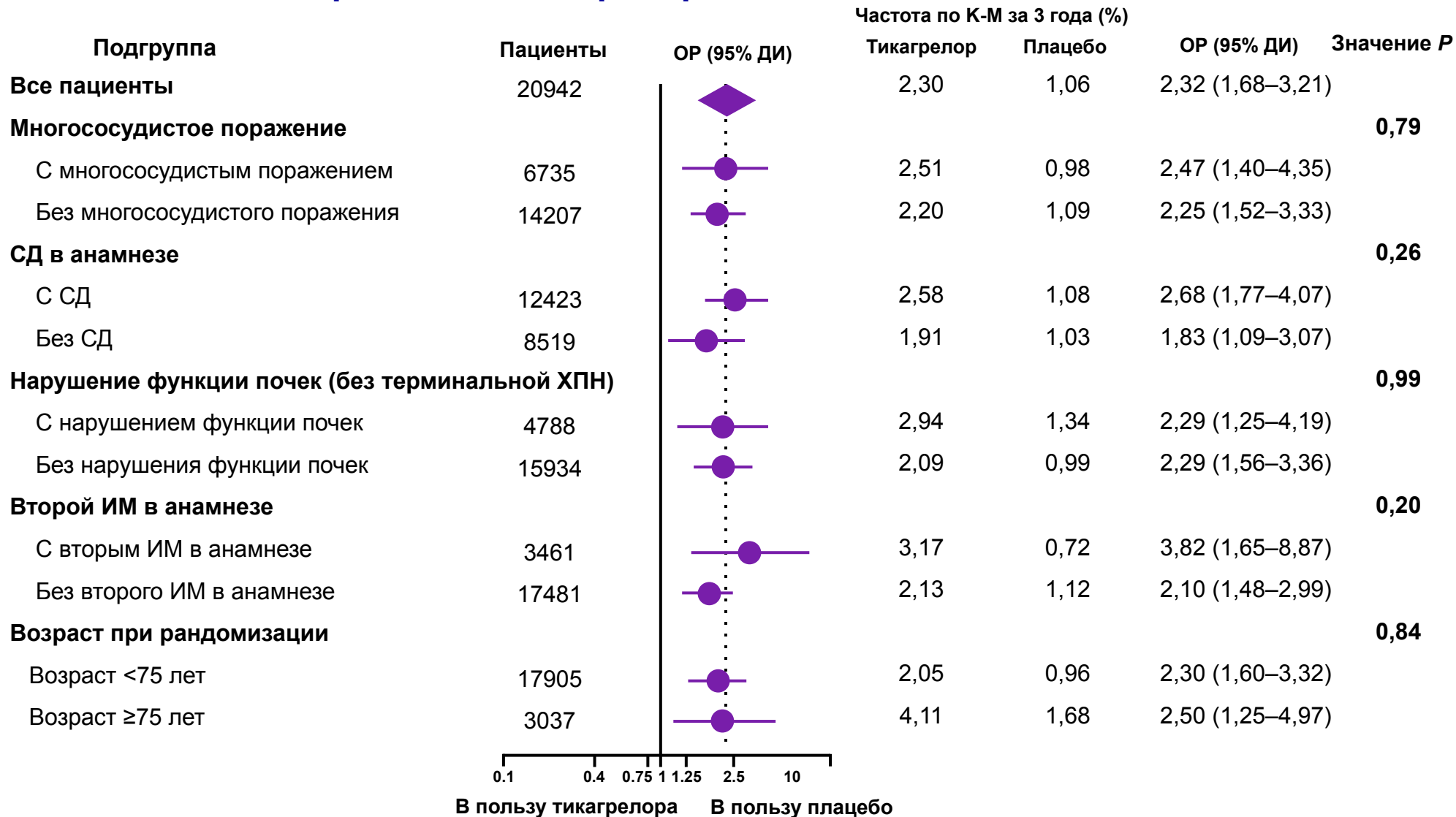
ОР – отношение риска
ACP – абсолютное снижение риска

PEGASUS-TIMI 54: эффективность Брилинты в дозе 60 мг сохранялась во всех подгруппах пациентов

Сравнение тикагрелора в дозе 60 мг и плацебо



Сравнение тикагрелора в дозе 60 мг и плацебо



Таким образом, можно выделить группы пациентов, которым наиболее целесообразно продолжать ДАТТ:

Пациентам:

- Перенесшим спонтанный ИМ 1–3 года назад, у которых ПРИ ЭТОМ
- Имеются дополнительные атеротромботические факторы риска



Многососудистое поражение коронарных артерий



≥1 ИМ в анамнезе



Сахарный диабет



Хроническая болезнь почек



Возраст >65 лет

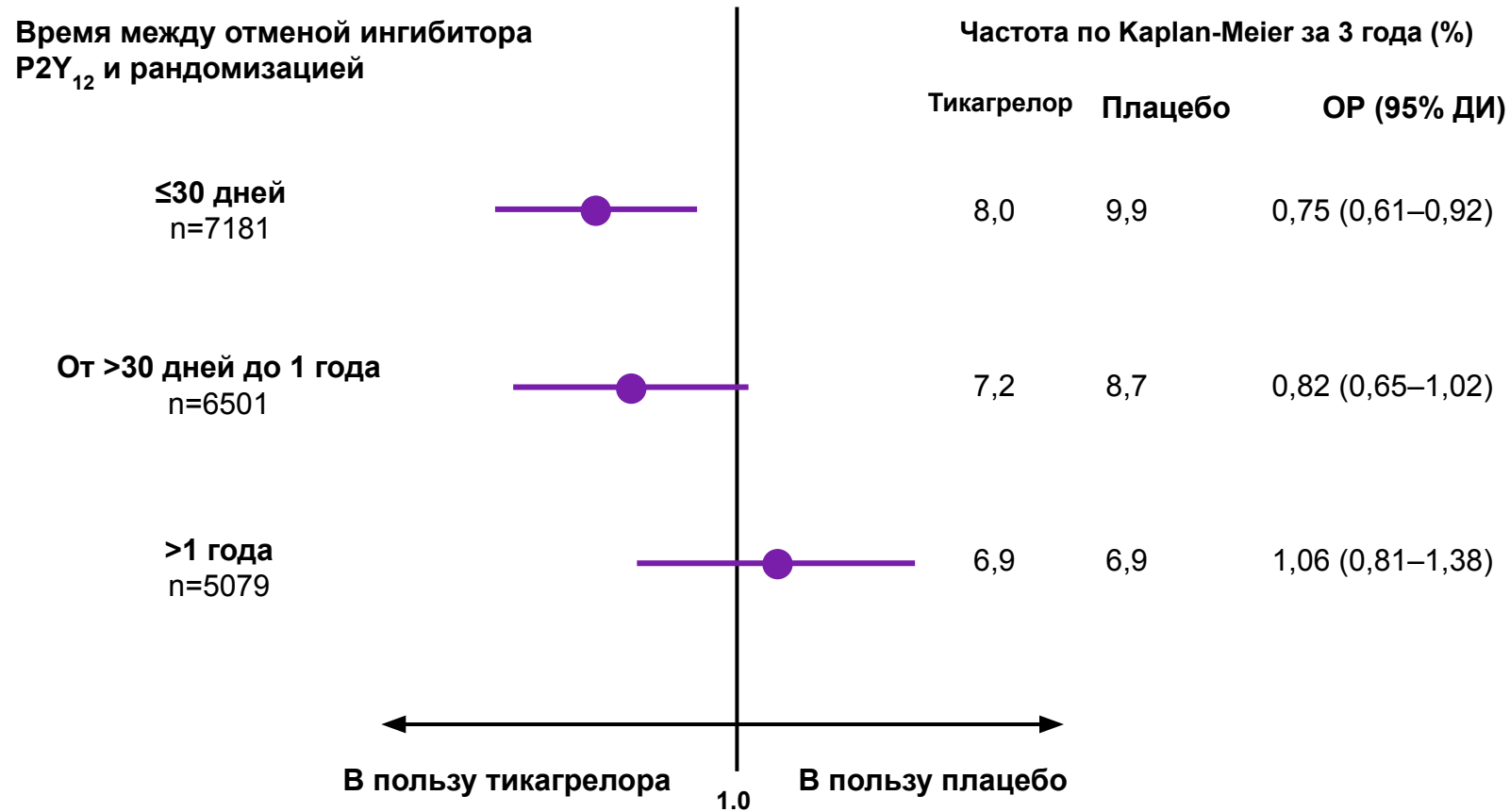
Доказательные данные исследования PEGASUS-TIMI 54 также позволяют определить, **когда** лучше всего начинать терапию тикагрелором в дозе 60 мг, чтобы принести пациентам максимальную пользу

PEGASUS-TIMI 54: эффективность тем выше, чем на меньший срок прерывается терапия

3-летняя частота событий первичной конечной точки эффективности в зависимости от времени, прошедшего после отмены ингибитора P2Y₁₂



Сравнение тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки и плацебо



PEGASUS-TIMI 54: частота больших кровотечений в меньшей степени зависела от времени после отмены ингибитора P2Y₁₂, чем частота С-С осложнений

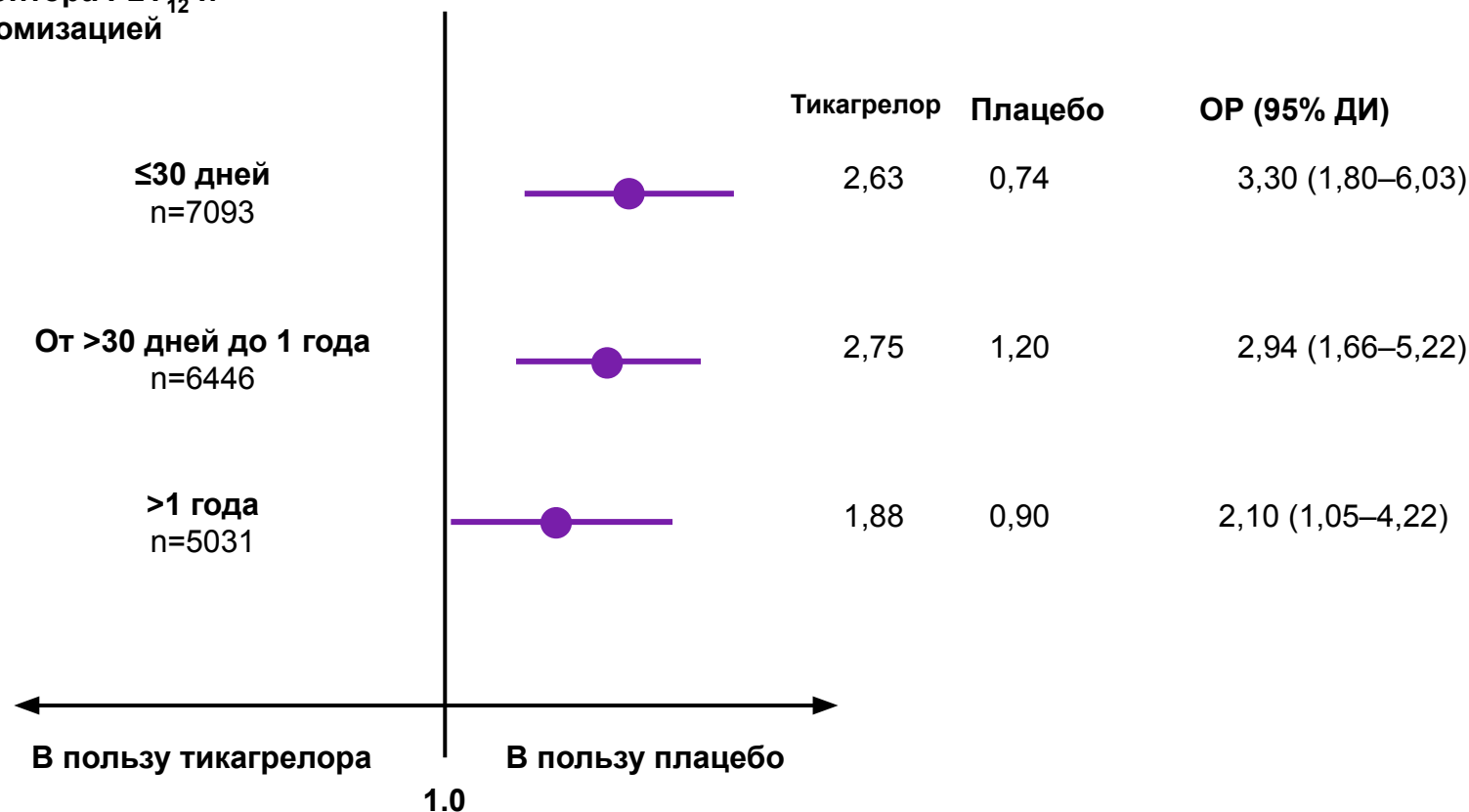
3-летняя частота больших кровотечений по TIMI в зависимости от времени, прошедшего после отмены ингибитора P2Y₁₂



Сравнение тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки и плацебо

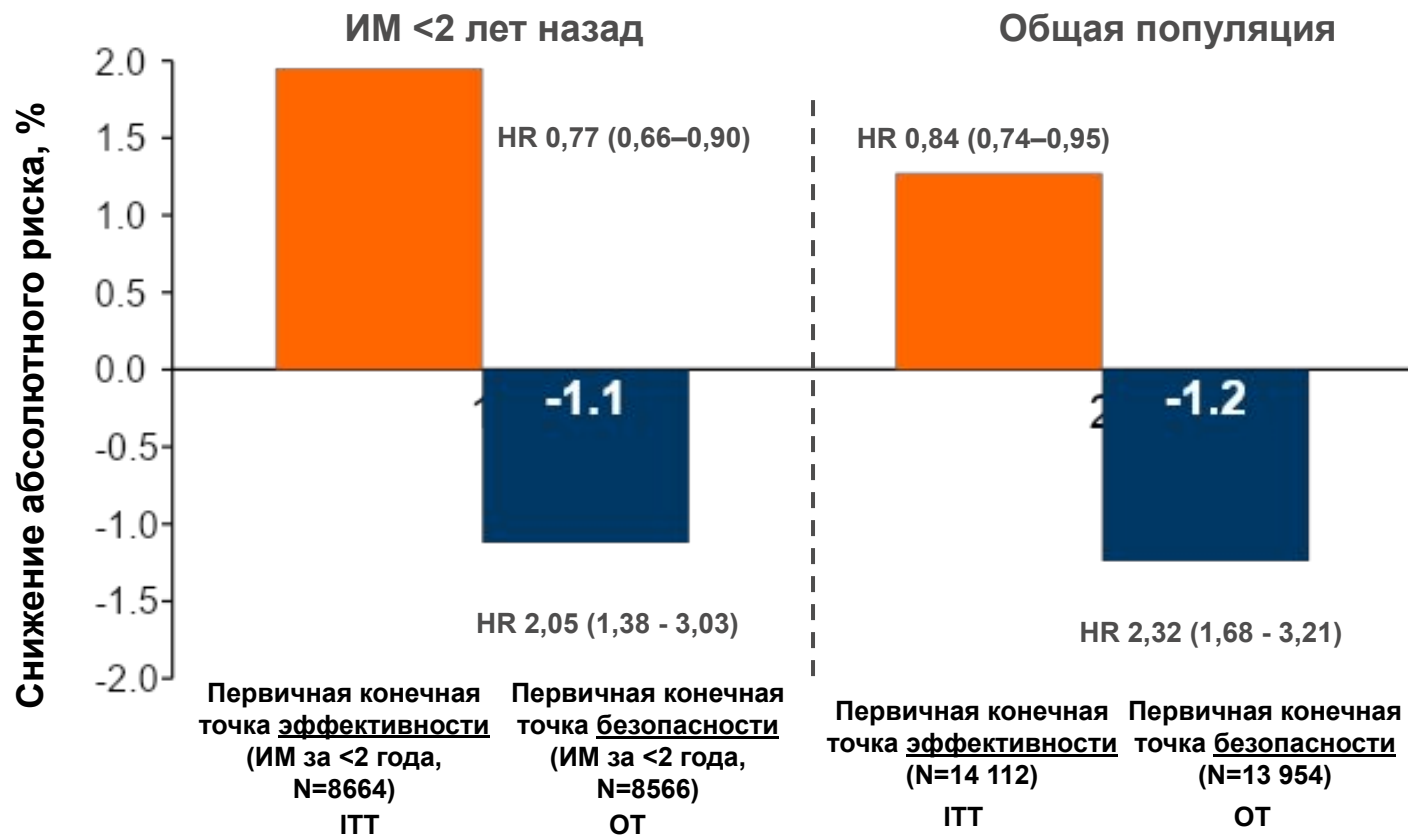
Время между отменой ингибитора P2Y₁₂ и рандомизацией

Частота по Kaplan-Meier за 3 года (%)



PEGASUS-TIMI 54: у пациентов, начинавших приём тикагрелора в дозе 60 мг в период <2 лет от перенесенного ИМ, достигалось максимальное превосходство над монотерапией АСК по влиянию на сердечно-сосудистые исходы

Эффект препарата БРИЛИНТА (в дозе 60 мг 2 раза в сутки) в отношении первичных конечных точек эффективности и безопасности на протяжении 3 лет после перенесенного ИМ



OT = популяция получавших лечение (on-treatment population)

Первичная конечная точка эффективности в исследовании PEGASUS-TIMI 54: С-С смерть, ИМ или инсульт; первичная конечная точка безопасности в исследовании PEGASUS-TIMI 54: «большие» кровотечения по TIMI.

* Сохранение долгосрочного риска определяется как ≥1 дополнительного атеротромботического фактора риска (возраст ≥65 лет, >1 предшествующего ИМ, многососудистое поражение коронарного русла, наличие сахарного диабета, хроническая болезнь почек без терминальной почечной недостаточности).

Нежелательные явления ¹	Тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в сутки N=6958; n (%)	Плацебо N=6996; n (%)
Любые НЯ (серьёзные и не серьёзные)*	5311 (76,3)	4899 (70,0)
<u>*Приведшие к отмене исследуемого препарата</u>	1139 (16,4)	621 (8,9)
Наиболее распространённые НЯ, приведшие к отмене исследуемого препарата		
<u>Кровотечения</u> †	354 (5,1)	86 (1,2)
<u>Одышка</u>	297 (4,3)	51 (0,7)
Аритмии	103 (1,5)	96 (1,4)
Любые СНЯ	1650 (23,7)	1676 (24,0)
Приведшие к отмене исследуемого препарата	273 (3,9)	231 (3,3)

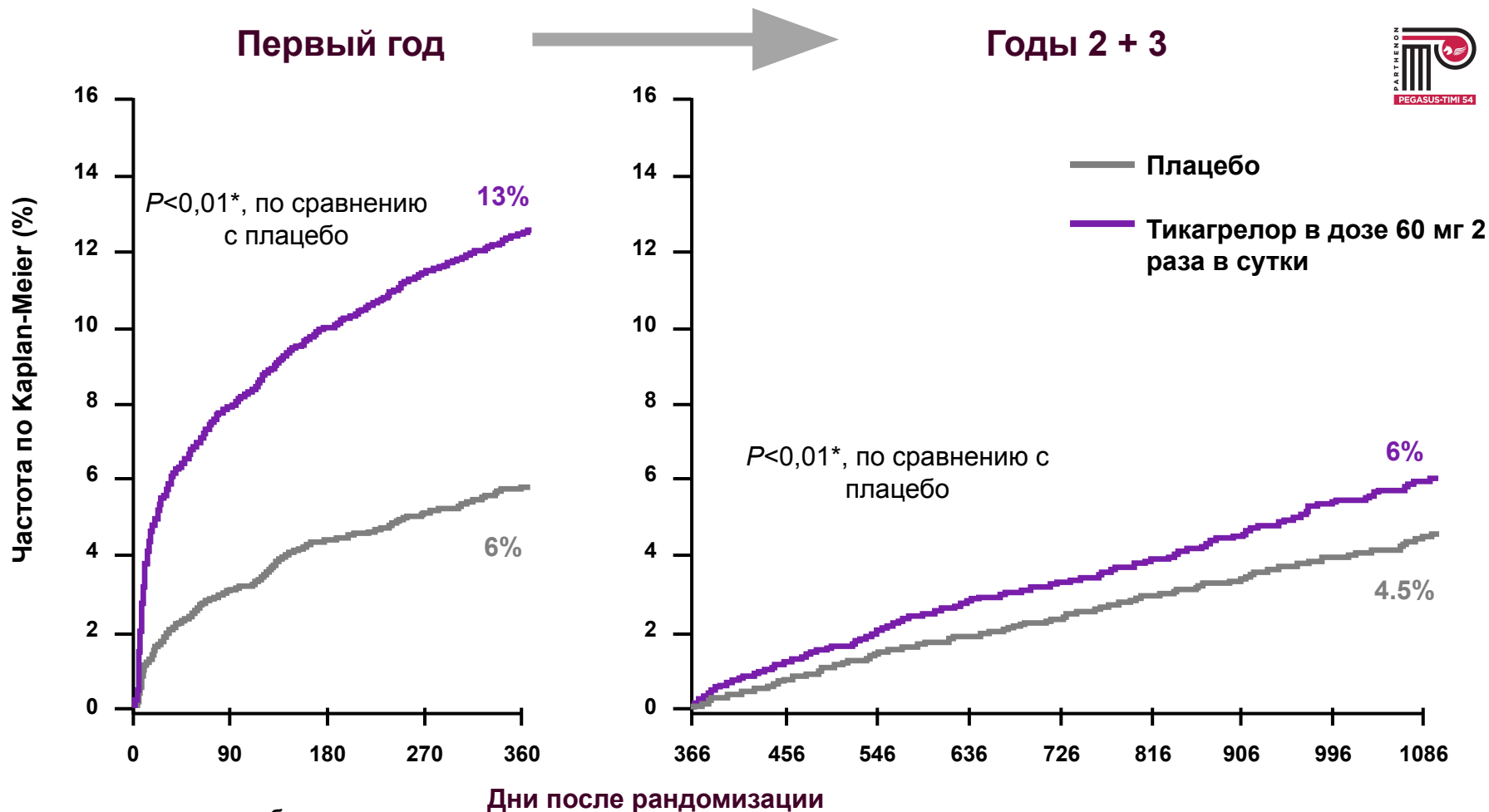
Профиль НЯ / случаев отмены препарата в исследовании PEGASUS-TIMI 54¹ в целом был схож с результатами других исследований длительной вторичной профилактики

*Исключая пациентов, которым препарат был отменён в связи с событиями, относившимися к конечным точкам эффективности, без кровотечений

†Кровотечения, подтверждённые Комитетом по оценке клинических событий
n = количество пациентов с событиями, а не количество самих событий

1. Bonaca MP et al. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800, Литературная ссылка; 2. Bhatt DL et al. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717; 3. Morrow DA et al. *New Engl J Med* 2012;366:1404–1413, Литературная ссылка

PEGASUS-TIMI 54: большинство случаев отмены препарата приходилось на первые 12 месяцев



Число пациентов с риском события

Тикагрелор, 60 мг	6958	6259	5856	5610	5481	5455	5306	5069	4776	4420	3865	3199	2450	1414
Плацебо	6996	6610	6306	6121	5992	5958	5817	5575	5281	4866	4259	3503	2679	1496

* Говорит о номинальном значении P
 Bonaca MP et al. JAMA Cardiology 2016;doi:10.1001/jamacardio.2016.1017

В популяции пациентов высокого риска, ранее перенесших ИМ, добавление тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки к терапии АСК в низких дозах достоверно снижало риск последующих ССО¹



Многососудистое поражение коронарных артерий



≥1 ИМ в анамнезе



Сахарный диабет



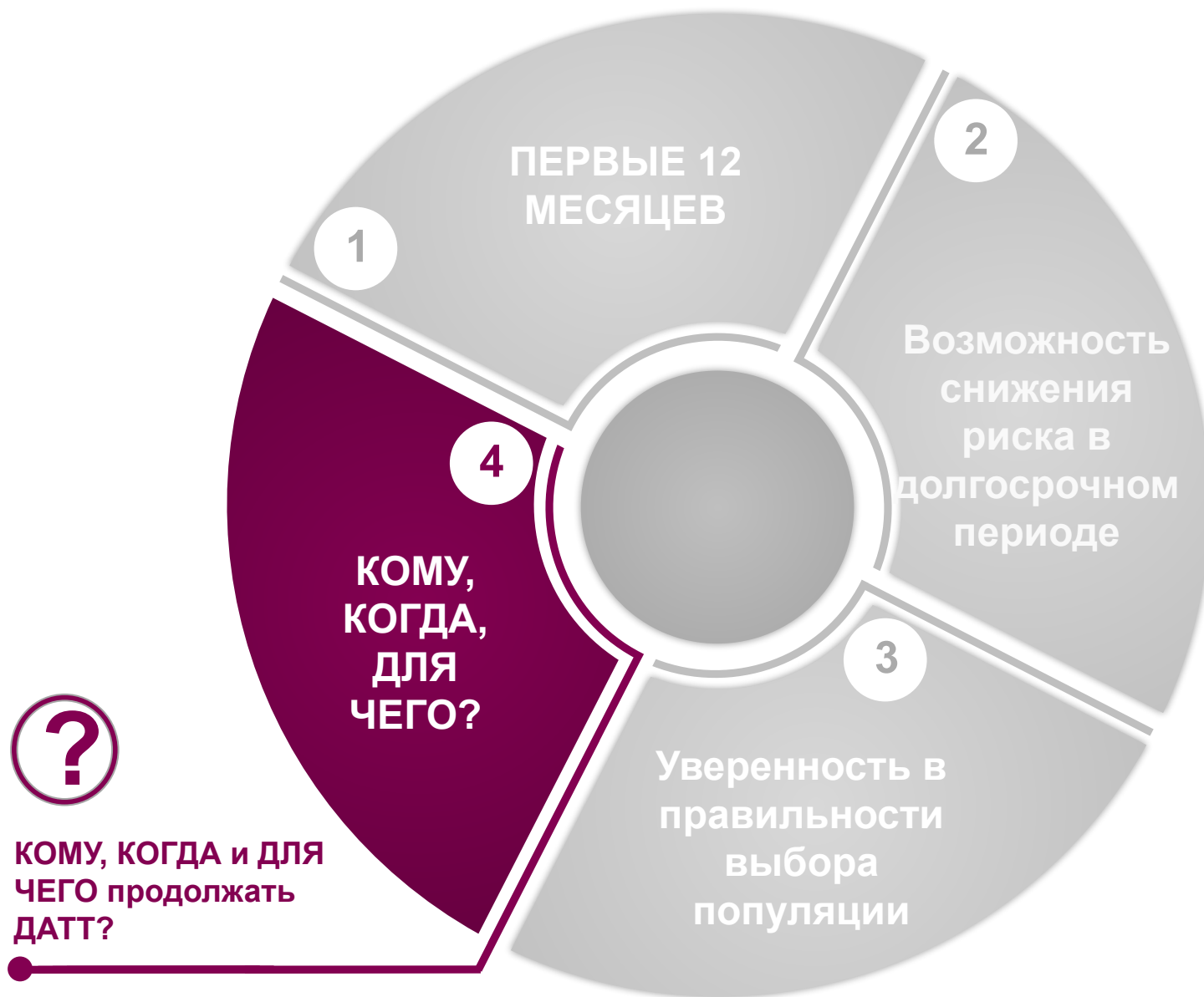
Хроническая болезнь почек



Возраст >65 лет

- Эффект был однонаправленным в отношении всех компонентов первичной конечной точки¹
- Частота больших кровотечений по классификации TIMI была достоверно выше в группе тикагрелора по 60 мг 2 раза в сутки, по сравнению с группой плацебо; однако **частота смертельных кровотечений или внутричерепных кровоизлияний без смертельного исхода была низка (<1% через 3 года), без достоверных различий между терапевтическими группами**¹
- У пациентов, которым была **начата терапия тикагрелором в дозе 60 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней после отмены ингибитора P2Y₁₂, или в течение <2 лет после перенесенного ИМ, отмечено наибольшее снижение риска С-С смерти, ИМ или инсульта, по сравнению с плацебо**²⁻⁴

Продолжение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) на срок более 12 месяцев: КОМУ, КОГДА, ДЛЯ ЧЕГО?



В современных рекомендациях указано, что ДАТТ следует проводить в течение 12 месяцев, при этом Брилинта отмечена в качестве предпочтительного выбора по сравнению с клопидогрелом, также в них указано на необходимость рассмотрения вопроса о продолжении ДАТТ >12 месяцев

4

РЕКОМЕНДАЦИИ	2014	2015		2014-2015		
	ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по реваскуляризации миокарда ¹	ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по лечению пациентов с ОКС бпST ²		РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по лечению пациентов с ОКС ^{5,6}		
	ИМ нST ЧКВ	ОКС бпST ЧКВ	ОКС бпST КТ	ОКС нST ЧКВ	ОКС бпST ЧКВ	ОКС бпST КТ
ДАТТ рекомендуется на 12 МЕСЯЦЕВ	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	класс I, уровень A <i>За исключением противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечений</i>	класс I, уровень A <i>За исключением противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечений</i>		класс I, уровень A		
БРИЛИНТА® предпочтительнее клопидогрела	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	класс I, уровень B[†]	класс I, уровень B[†]		класс I, уровень B		
ДАТТ возможно рассмотреть на период БОЛЕЕ 12 МЕСЯЦЕВ	<i>не включено в рекомендации</i>	✓	✓		✓	✓
		класс IIb, уровень A <i>После тщательной оценки ишемического и гемморагического рисков[†]</i>			класс IIb, уровень A	

1. Windecker S et al. Eur Heart J 2014;35:2541–2619; 2. Roffi M et al. Eur Heart J 2016;36: 267–315; 3. Piepoli MF et al. Eur Heart J 2016;37: 2315–2381; 4. Levine GN et al. Circulation 2016;134:e123–155 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016.


В современных рекомендациях указано, что ДАТТ следует проводить в течение 12 месяцев, при этом Брилинта отмечена в качестве предпочтительного выбора по сравнению с клопидогрелом, также в них указано на необходимость рассмотрения вопроса о продолжении ДАТТ >12 месяцев

<p>РЕКОМЕНДАЦИИ</p>	<p>Брилинта в комбинации с аспирином – единственный ингибитор P2Y12, который зарегистрирован у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда для профилактики последующих сердечно-сосудистых событий не только в первые часы, но и <u>при длительном лечении свыше 12 месяцев</u>^{5*}</p>	<p>РЕКОМЕНДАЦИИ для пациентов с ОКС 6mST консервативная тактика</p>
<p>БРИЛИНТА® предпочтительнее чем клопидогрел</p>	<p>класс</p>	<p>класс B</p>
<p>ДАТ рекомендуется на 12 МЕСЯЦЕВ</p>	<p>класс Если не существует противопоказаний, таких как высокий риск кровоточивости</p>	<p>класс I, уровень A</p>
<p>ДАТ может рассматриваться на период БОЛЕЕ 12 МЕСЯЦЕВ</p>	<p>не включено</p>	<p>класс I, уровень A по результатам оценки ишемического инсульта и риска кровотечений</p>

**Проблема вторичной профилактики после перенесенного ИМ:
призыв к действию**

Review

European Journal of Preventive Cardiology
0(00) 1–13
© The European Society of Cardiology 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2047487316663873
ejpc.sagepub.com



EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

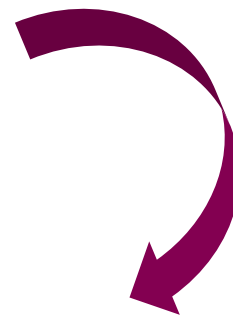
* Сохранение долгосрочного риска определяется как ≥1 дополнительного атеротромботического фактора риска (возраст ≥65 лет, >1 предшествующего ИМ, многососудистое поражение коронарного русла, наличие сахарного диабета, хроническая болезнь почек без терминальной почечной недостаточности).

1. Windecker S et al. Eur Heart J 2014;35:2541–2619; 2. Roffi M et al. Eur Heart J 2016;36: 267–315; 3. Piepoli MF et al. Eur Heart J 2016;37: 2315–2381; 4. Levine GN et al. Circulation 2016;134:e123–155 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016.



ANMCO/GICR-IACPR/SICI-GISE Consensus Document: the clinical management of chronic ischaemic cardiomyopathy

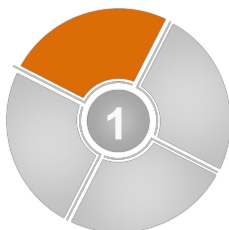
Carmine Riccio (Coordinator)^{1*}, Michele Massimo Gulizia, FACC, FESC (Coordinator)², Furio Colivicchi, FACC, FESC (Coordinator)³, Andrea Di Lenarda, FACC, FESC (Coordinator)⁴, Giuseppe Musumeci⁵, Pompilio Massimo Faggiano⁶, Maurizio Giuseppe Abrignani⁷, Roberta Rossini⁵, Francesco Fattiroli⁸, Serafina Valente⁹, Gian Francesco Mureddu¹⁰, Pier Luigi Temporelli¹¹, Zoran Olivari¹², Antonio Francesco Amico¹³, Giancarlo Casolo, FACC, FESC¹⁴, Claudio Fresco¹⁵, Alberto Menozzi¹⁶, and Federico Nardi, FACC, FESC¹⁷



The only study available at the current time is the PEGASUS study,¹²⁰ which showed that both doses of ticagrelor reduce the rate of cardiovascular mortality, MI, and stroke, but with a higher number of TIMI major bleeds among patients treated with ticagrelor than with placebo ($P < 0.001$ for both doses vs. placebo). Therefore, for long-term treatment, the lower dose presents equal advantages and better tolerance.

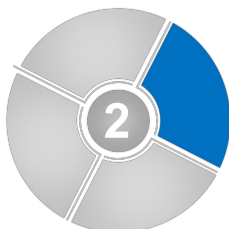
The data of a sub-analysis of the PEGASUS study show that,¹²¹ in patients with a high thrombotic risk, it may be appropriate to continue treatment with ticagrelor after the first year or, in any case, to recommence within 30 days of suspension, whereas recommencing it after more than 1 year increases bleeds but does not produce any benefit.

The efficacy and safety profiles of ticagrelor were also seen to be similar in both sexes.¹²¹



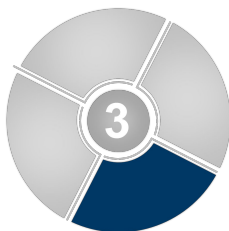
ПЕРВЫЕ 12 МЕСЯЦЕВ

- В исследовании PLATO установлено, что по профилю польза/риск тикагрелор в дозе 90 мг превосходит клопидогрел при ОКС ¹
- В рекомендациях указано, что ДАТТ следует проводить на протяжении по крайней мере 12 месяцев, при этом тикагрелор отмечен в качестве предпочтительного выбора по сравнению с клопидогрелом ²⁻⁴
- В рекомендациях также отмечается, что следует рассмотреть возможность продолжения ДАТТ и по прошествии 12 месяцев, после рассмотрения ишемического и геморрагического риска ³⁻⁵



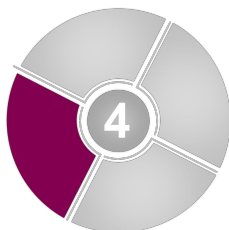
ВОЗМОЖНОСТЬ СНИЖЕНИЯ РИСКА В ДОЛГОСРОЧНОМ ПЕРИОДЕ

- У перенесших ИМ пациентов сохраняется высокий риск СС событий на протяжении >12 месяцев ^{6,7}
- В исследовании PEGASUS получены доказательные данные, говорящие о возможности снижения данного риска ⁸



УВЕРЕННОСТЬ В ПРАВИЛЬНОСТИ ВЫБОРА ПОПУЛЯЦИИ

- Исследование PEGASUS помогает определить, **каким именно** пациентам, перенесшим ИМ, принесёт наибольшую пользу продолжение ДАТТ >12 месяцев ^{8,9}
- Исследование PEGASUS помогает определить, **когда** следует решить вопрос о продолжении ДАТТ после первоначальных 12 месяцев от перенесенного ИМ ⁸⁻¹⁰



КОМУ, КОГДА, ДЛЯ ЧЕГО?

- **Кому** – пациентам высокого риска, перенесшим ИМ 1–3 года назад ¹¹
- **Когда** – продолжение ДАТТ после первых 12 месяцев следует осуществлять без перерыва ¹¹
- **Для чего** – с целью снижения риска С-С смерти, ИМ и инсульта ¹¹

Брилинта в комбинации с аспирином – единственный ингибитор P2Y₁₂, который зарегистрирован у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда для профилактики последующих сердечно-сосудистых событий не только в первые часы, но и при длительном лечении свыше 12 месяцев ¹¹

Продолжение ДАТТ (Брилинтай в дозе 60 мг в комбинации с АСК) по прошествии 12 месяцев: КОМУ, КОГДА, ДЛЯ ЧЕГО?

4

КОМУ?

Пациентам, перенесшим ИМ, с сохраняющимся высоким риском атеротромботических осложнений:^{1,2}



- Многососудистое поражение коронарных артерий
- >1 ИМ в анамнезе
- Сахарный диабет *
- ≥65 лет
- Хроническое нарушение функции почек

Не рекомендуется пациентам с повышенным риском кровотечений:^{1,2}



- Геморрагические диатезы / нарушения свёртывания крови
- ВЧК в анамнезе / риск ВЧК
- На антикоагулянтной терапии
- Активные патологические кровотечения
- Тяжёлое нарушение функции печени

Не рекомендуется пациентам, ранее перенесшим ишемический инсульт²

КОГДА?

Без перерыва сменить дозу 90 мг, принимавшуюся на протяжении первого года после ИМ, на 60 мг²

Повторная оценка:^{2,3}

- Переносимость пациентов
 - У пациентов, хорошо переносивших терапию и соблюдавших режим приёма, следует рассмотреть вопрос о продолжении терапии
- Риск ишемических осложнений
- Риск кровотечений:
 - Недавние кровотечения
- Противопоказания

ДЛЯ ЧЕГО?

Для снижения риска последующих атеротромботических осложнений и отдельных компонентов конечной точки, включающей:

- С-С смерть^{2,4}
- Новый спонтанный ИМ, включая ИМ с \uparrow ST^{4,5}
- Ишемический инсульт, включая события, приводящие к инвалидизации^{4,6}

* На терапии

1. Bonaca et al. *Am Heart J* 2014;167:437–444; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016. 3. Bonaca & Sabatine. *JAMA Cardiol* 2016;1:627–628; 4. Bonaca et al. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800; 5. Bonaca et al. Представлено на конгрессе AHA 2015 (Abstr. 11594); 6. Bonaca et al. *Circulation* 2016;134:861–871

Показания к применению

Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана **для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском развития атеротромботического осложнения**

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016.

Способ применения и дозы

- Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) **не требуется нагрузочная доза препарата Брилинта®**, рекомендуемая доза – **60 мг два раза в сутки**
- Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата. **Опыт применения препарата Брилинта® 60 мг свыше трех лет у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе отсутствует. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать низкую поддерживающую дозу АСК (75-150 мг)**, если отсутствуют специфические противопоказания

Способ применения и дозы

- Пациенты могут начать терапию препаратом **Брилинта 60 мг два раза в сутки** через один год после перенесенного инфаркта миокарда, независимо от предшествовавшей антиагрегантной терапии и от наличия перерывов в терапии
- Пациенты, начавшие прием препарата **Брилинта 90 мг два раза в сутки** в период острого состояния, **через один год могут продолжить терапию препаратом Брилинта 60 мг два раза в сутки без перерывов**
- **Перед началом применения препарата Брилинта** (в комбинации с АСК) пациенты должны **прекратить текущую антиагрегантную терапию**
- При переводе пациентов на препарат Брилинта **первую дозу следует назначить через 24 часа после приема последней дозы другого антиагрегантного препарата**

*Хорошего летнего
отдыха!*

