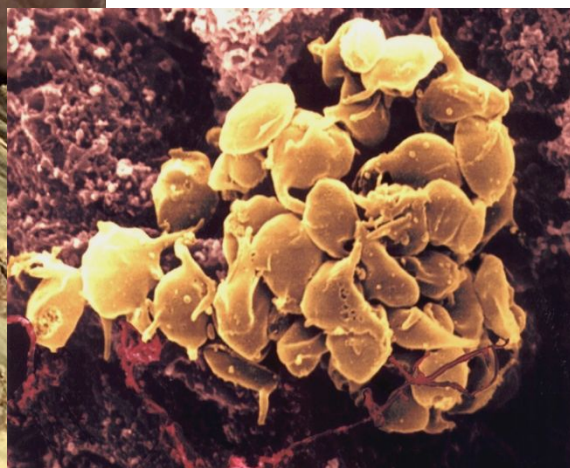
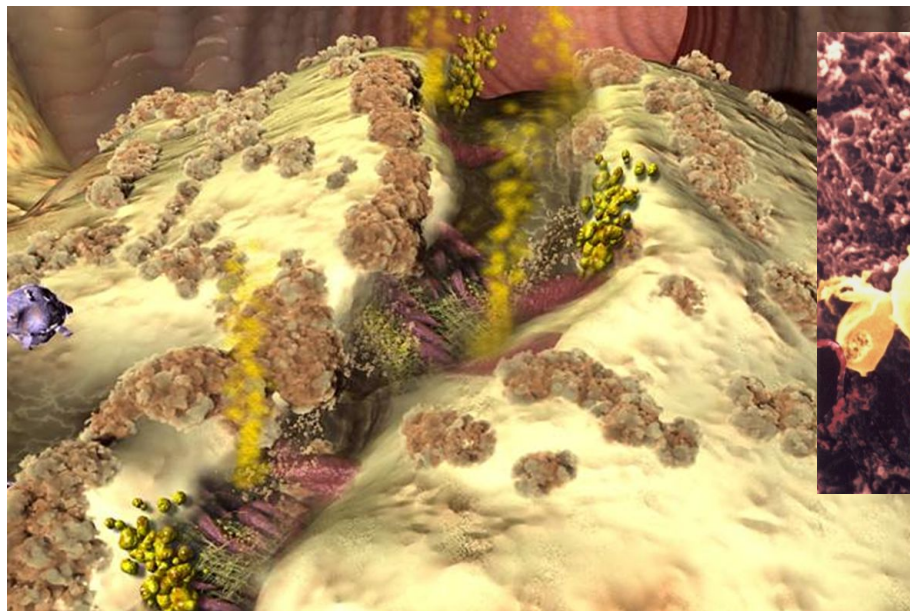


# Антитромбоцитарные препараты

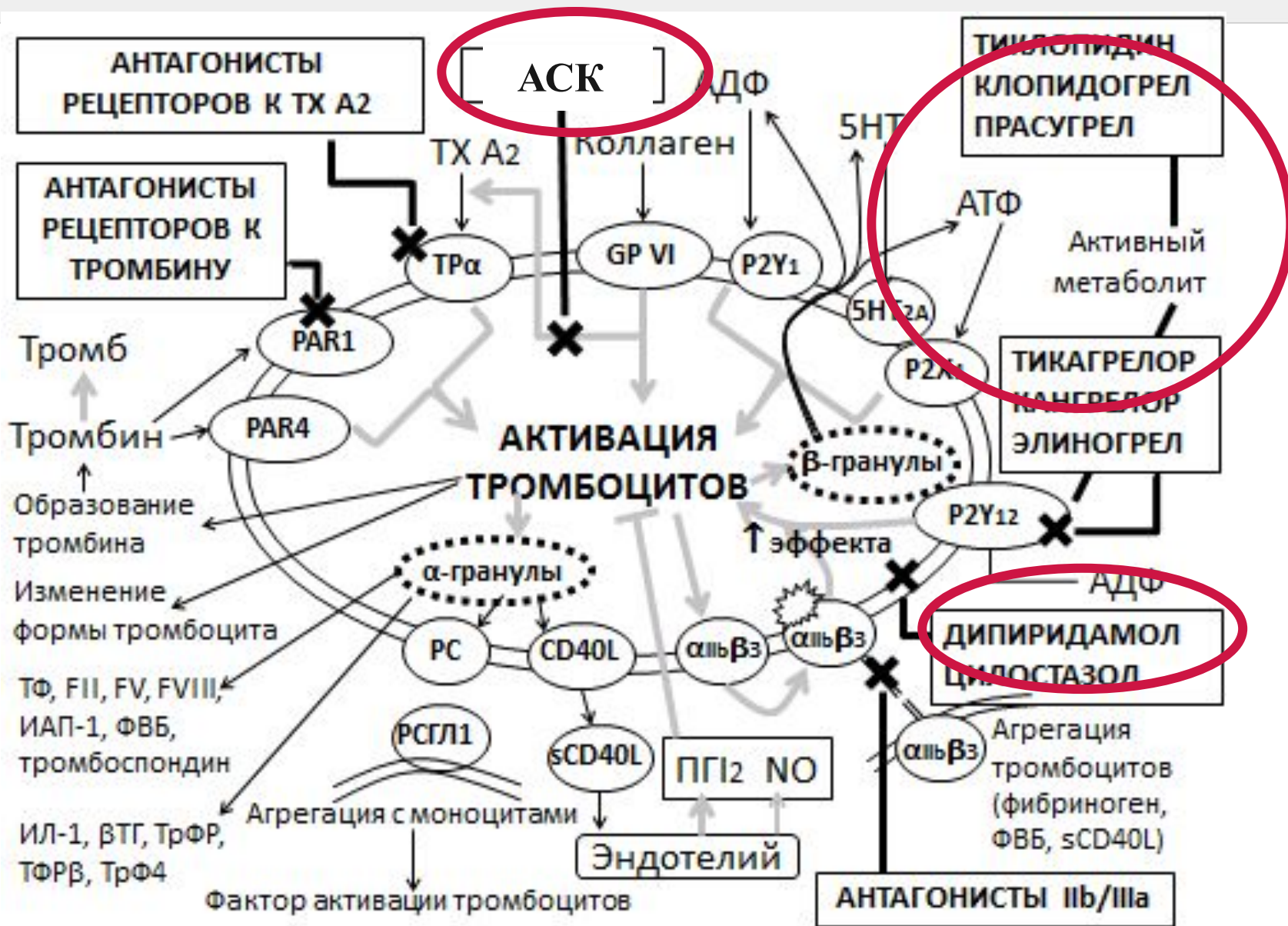


**И.В.Зотова**

Кафедра терапии, кардиологии  
и функциональной диагностики  
ФГБУ ДПО «ЦГМА»  
УД Президента РФ

22.02.18

# Современные подходы к ингибированию активности тромбоцитов



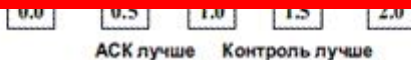
# Эффективность АСК: нет доказанных преимуществ высокой дозы АСК при ОКС

- 25086 больных с ОКС, **АСК 75-100 мг** или **300-325 мг** в день, использовались любые формы АСК
- Первичная КТ (СС смертность, ИМ, НМК) - низкая доза АСК 4,4%, высокая доза АСК 4,2% (ОШ 0,97, 95%ДИ 0,86-1,09, p=0,61)

Дозы АСК, мг/сутки

% снижения риска

**Доза АСК 50 мг и менее не должна использоваться, так как не эффективна!!!**



Первичная профилактика	75 мг
Стабильный атеросклероз	75 мг
ОКС	75 мг
Плановые ЧКВ/КШ	75 мг
НМК в анамнезе	75 мг (50 мг только в сочетании с дипиридамолом)

АТТС Мета-анализ 287 исследований  
n=135 000

# Фармакокинетика разных форм АСК

Форма АСК	Абсорбция (время)	Пик в плазме	Биодоступность
Обычная (всасывание - желудок)	15 - 20 мин	30 - 60 мин	80-90%
АСК+антацид (всасывание - желудок)	0,5 - 1,5 час	2 час	70%
Покрытый оболочкой (всасывание - кишечник)	3,5 - 4 час	4-6 час	50%

## COMPARISON OF BUFFERED AND UNBUFFERED ACETYLSALICYLIC ACID\*

Free Preview for Comparison of Buffered and Unbuffered Acetylsalicylic Acid

NEW YORK CITY

FEW drugs have such a long clinical use and acceptance as acetylsalicylic acid. This drug was first synthesized this substance in 1853, but it was first used for rheumatism by Dr. J. L. Hoffman, a chemist at Bayer's laboratory at Elberfeld, Germany, to rediscover the compound. The inadequacy of prolonged use of salicylic acid for the treatment of his father's rheumatoid arthritis was pointed out to him by Dr. J. L. Hoffman. Dr. Hoffman's discovery influenced Dreser, the director of Bayer's pharmacologic research, to initiate pharmacologic and clinical studies. In 1899 Dreser presented the first pharmacologic data, and Wohlgemut<sup>2</sup> the first clinical report. Thus began a literature that is now too voluminous to review. However, this exten-

\*From the Department of Medicine, New York Medical College, the Arthritis Services, Flower and Fifth Avenue Hospitals and Metropolitan Hospital, and the Medical and Surgical Services, Metropolitan and Bird S. Coler Memorial hospitals.

<sup>2</sup>Associate professor of medicine and associate professor of pharmacology, New York Medical College, and director of the Arthritis Services, New York Medical College.

1958 год

# Безопасность длительной антитромбоцитарной терапии

«... не получено убедительных доказательств уменьшения частоты гастроинтестинальных осложнений при терапии покрытыми или буферными формами АСК.  
... имеющиеся изменения слизистой ЖКТ обусловлены системным действием АСК..»

## **ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use**

В ходе исследований не были доказаны преимущества кишечнорастворимых форм перед обычными в отношении безопасности длительного приема АСК.

J.Kelly и соавт. - ОР развития больших ЖКК при приеме обычной формы АСК, препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и буферных форм АСК в среднесуточных дозах до 325 мг составил 2,6, 2,7, и 3,1. При исключении из анализа лиц, которые дополнительно принимали НПВС, различий между исследуемыми формами АСК не обнаружено.

**Bhatt, D. L. et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1502-1517**

# АСК в дозе 75-81 мг может превосходить другие антиагреганты по безопасности

## ● 50 РКИ, 338191 пациент

Тип кровотечений	АСК 75-81 мг	АСК $\geq 100$ мг	Клопидогрел
Тяжелые	1,7%	1,7%	2,1%
Малые	1,8%	6,5%	5,1%
ЖКК	1,1%	2,4%	1,6%
Все	3,6%	9,1%	8,5%

American Journal of Hematology 75:40–47 (2004)

**Risk of Bleeding Complications With Antiplatelet Agents: Meta-Analysis of 338,191 Patients Enrolled in 50 Randomized Controlled Trials**

Victor L. Serebruany,<sup>1\*</sup> Alex I. Malinin,<sup>1</sup> Roswith M. Eisert,<sup>2</sup> and David C. Sane<sup>3</sup>

# ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use

Риск гастроинтестинальных осложнений повышается с увеличением дозы АСК. При хронической терапии АСК **дозы более 81 мг не должны рекомендоваться рутинно...**

ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risk of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the ACC Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol, 2008; 52:1502-1517

## Минимальная эффективная доза АСК при ИБС

Первичная профилактика ИБС	75 мг
Стабильная стенокардия	75 мг
Нестабильная стенокардия	75 мг
Острый инфаркт миокарда	75 мг

## COMPLEX STEMI MANAGEMENT: TREATMENT OF STEMI IN PATIENTS WITH BLEEDING RISK

VOL.14, N°29 - 15 NOV 2016



Dr. Suma M. Victor



Dr. Ajit Mullanari

В ситуациях высокого геморрагического риска целесообразно использовать минимальные из разрешенных доз АСК. **В качестве нагрузочной дозы необходимо назначать 150 мг однократно, затем по 75 мг АСК в сутки.** Такой режим назначения представляется наиболее целесообразным на основании анализа сравнительных исследований высоких и низких доз АСК



# Способы повышения безопасности антитромбоцитарной терапии

ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use

- **Нет рекомендации рутинно менять АСК на клопидогрел (риск ЖКК на клопидогреле такой же!!!)**
- Форма АСК не повышает безопасность
- **Выбор правильной дозы препарата АСК**
- **Применение защитных средств**

1. Снижение синтеза простагландинов PgE<sub>2</sub>, играющих важнейшую роль в системе защиты ЖКТ
2. Активация апоптоза
3. Активация перекисного окисления липидов
4. Снижение синтеза клаудинов

Неблагоприятное **системное** действие АСК на слизистую ЖКТ

Необходимость назначения антитромбоцитарной терапии

Да

Оценка факторов риска со стороны ЖКТ

Тест *H.pylori*  
Эрадикация

Да

**Язвенные осложнения в анамнезе**  
**Язвенная болезнь в анамнезе (без кровотечения)**

Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе  
Комбинированная антитромбоцитарная терапия  
Сопутствующая терапия НПВС, антикоагулянтами

Да

Нет

**Ингибиторы  
протонной помпы**

**Более чем 1 фактор риска:**

- Возраст  $\geq 60$  лет
- Терапия кортикостероидами
- Диспепсия или ГЭРБ

**Ингибиторы  
протонной помпы**

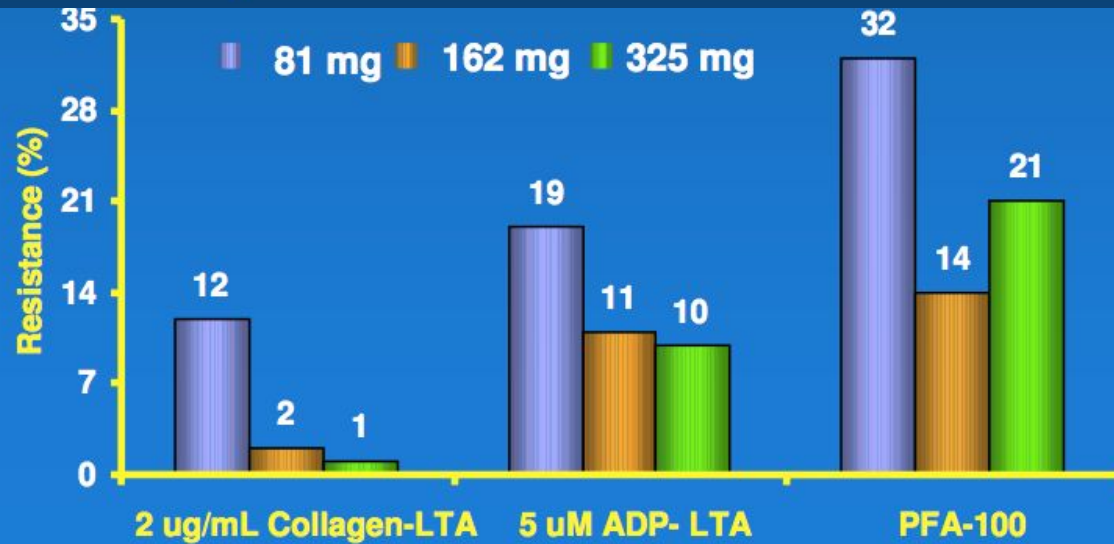
# Что такое резистентность к АСК?

Резистентность – феномен недостаточного угнетения агрегации тромбоцитов

Тест	Оценка	Проблемы	АСК	P2Y12
Турбодиметрическая агрегация (PFA-100)	“золотой стандарт”	воспроизводимость	да	да
Импедансная агрегометрия	Цельная кровь	воспроизводимость	да	да
VerifyNow	Простой Цельная кровь	Дорогие картриджи	да	да
TXAB2 кровь	ЦОГ-1	непрямой	да	нет
моча 2,3DHTb2	ЦОГ-1	Непрямой, зависимость от функции почек	да	нет
Степень ацетилирования ЦОГ-1	ЦОГ-1	Моноклональные антитела к ацетилированной и неацетилированной ЦОГ-1	да	нет
Уровень экспрессии мРНК ЦОГ	ЦОГ-1	Определение уровня экспрессии мРНК ЦОГ-1 и ЦОГ-2	да	нет

# Резистентность (HTPR) АСК

## Aspirin-Induced Platelet Effects- ASPECT Study

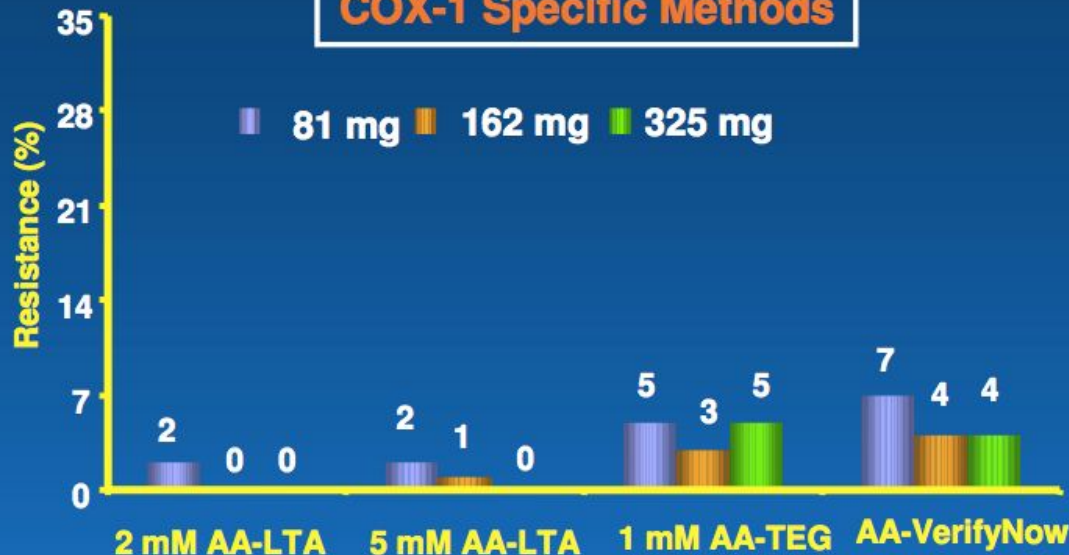


### Definitions of "Resistance"

- 5 uM ADP- LTA (>70% Agg)
- 2 ug/mL Collagen-LTA (>70% Agg)
- PFA-100 (<193 Secs)

(Gurbel PA et al. *Circulation*. 115: 3156-64, 2007)

### COX-1 Specific Methods



### Definitions of "Resistance"

- 2 mM AA- LTA (>20% Agg)
- 5 mM AA- LTA (>20% Agg)
- 1 mM AA- TEG (>50% Agg)
- AA- VerifyNow (>550 ARU)

# Международное общество по тромбозу и гемостазу: резистентность к АСК

## Возможные причины

### «Ложная» резистентность

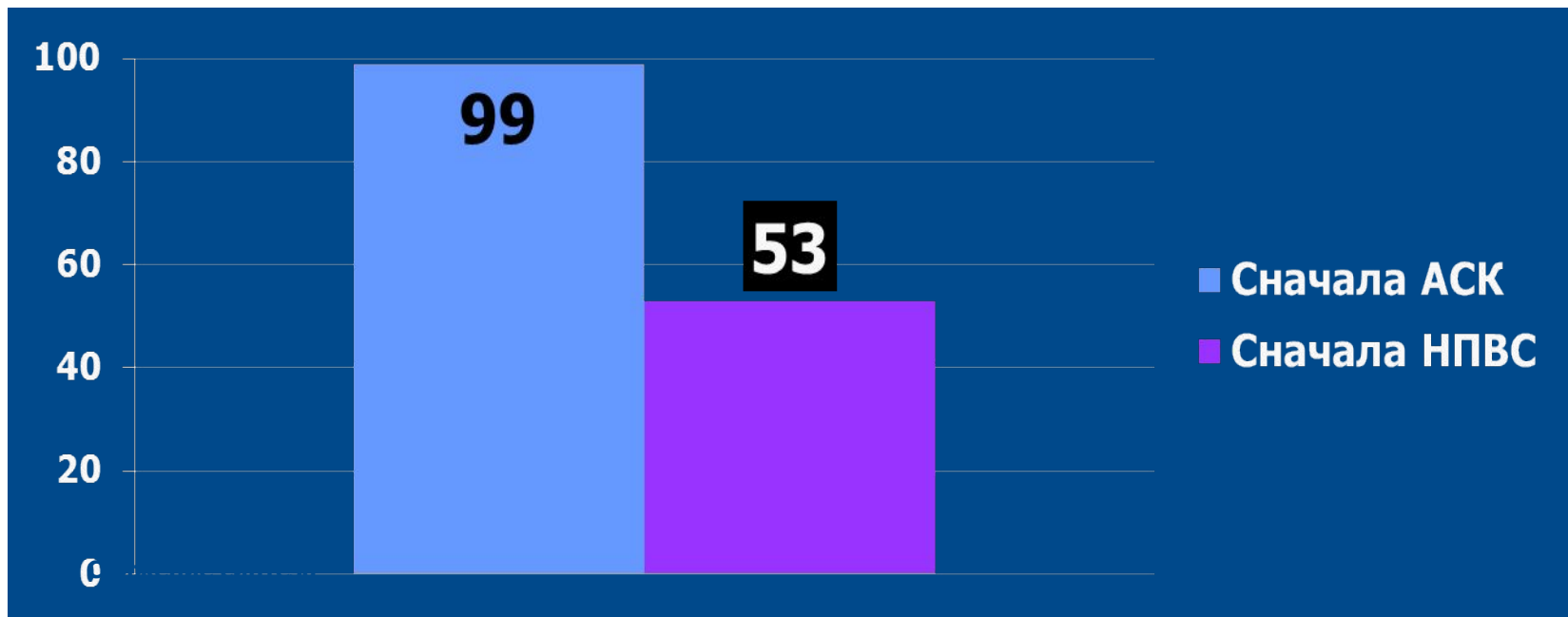
- Низкая приверженность к лечению
- Сниженная биодоступность (использование кишечнорастворимых форм АСК)
- Недостаточная дозировка
- Лекарственные взаимодействия

### «Истинная» резистентность

- **Альтернативные пути стимуляции агрегации тромбоцитов**
- **Полиморфизм генов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, тромбоксансинтазы и других ферментов, участвующих в метаболизме производных арахидоновой кислоты**
- **Полиморфизм рецепторов тромбоцитов к гликопротеинам, коллагену, фактору Виллебранда**

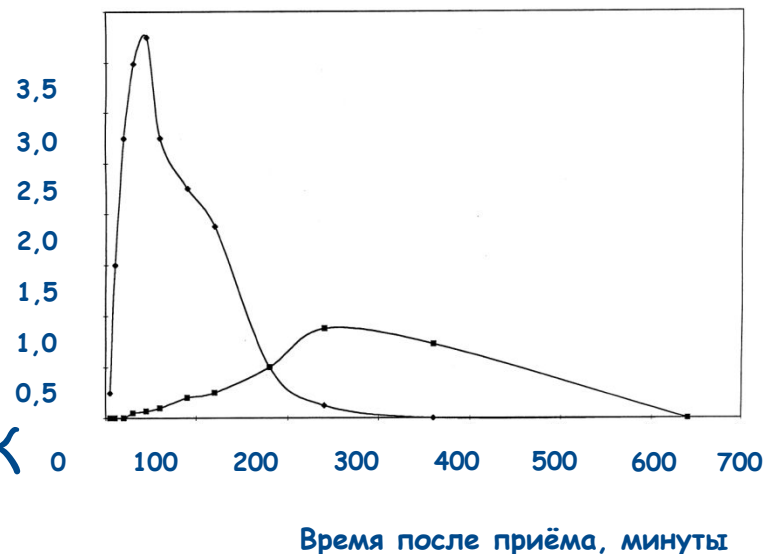
# АСК и НПВС

- Исследовались два режима назначения АСК и НПВС пациентам с ССЗ:
  - Сначала НПВС, через 2 часа АСК
  - Сначала АСК, через 2 часа НПВС
- Эффект АСК на агрегацию тромбоцитов был существенно ослаблен при предварительном приёме НПВС



# АСК и НПВС:

- НПВС мин доза, мин времени
- АСК как минимум за 2 часа до НПВС (необратимое ингибирование ЦОГ-1 в тромбоцитах)
- Некишечнорастворимые формы АСК
- короткодействующие НПВС для того, чтобы избежать перекрывания эффекта с АСК
- Не ЦОГ-2



# «Ложная» резистентность к АСК

- Неполное (<95%) подавление  $\text{TXB}_2$  на фоне приема кишечнорастворимой формы АСК у лиц с избыточной массой тела (эффект нивелировался при приеме АСК без кишечнорастворимой оболочки) — Cox D., Maree A. O., Dooley M., Conroy R., et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*. 2006;37(8):2153-2158
- 163 больных СД 2 типа – 30 больных (18,4%) резистентны к АСК в кишечнорастворимой оболочке, через 24 часа после однократной в\в АСК, у 27 резистентных - значимое снижение агрегации тромбоцитов
  - Santilli F., Pignatelli P., Violi F., Davì, G. Aspirin for primary prevention in diabetes mellitus: from the calculation of cardiovascular risk and risk/benefit profile to personalised treatment. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;114(5): 876-882
- **При СД, ожирении, ХСН, у пожилых больных - нарушена биодоступность АСК из-за сниженного всасывания в тонкой кишке?**
- **АСК у больных с СД – использовать формы без кишечнорастворимой оболочки для повышения биодоступности** (Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus, *Circulation*. 2016;CIRCULATIONAHA.116.023164 Originally published October 11, 2016 )



# Резистентность к АСК



- Нет хорошо стандартизованных лабораторных тестов для установления резистентности в реальной клинической практике
- Правильная терапия резистентности к АСК, если она существует, неизвестна
- **Не следует применять тесты на «резистентность» к АСК у больных, у которых нет альтернативы назначению АСК**
- **Избегать случаев «ложной резистентности» (оболочка/качество!!!, прием НПВС) – особенно у «проблемных» больных**

# Антитромбоцитарные препараты

## 2. **АНТАГОНИСТЫ АДФ-РЕЦЕПТОРОВ (P2Y12)**

- Клопидогрел
- Прасугрел (зарегистрирован, старт 2017?)
- Тикагрелор
- Кангрелор в/в (не зарегистрирован в РФ)

### **ПОКАЗАНИЯ**

1. Первичная профилактика – НЕТ
2. Стабильный атеросклероз – ТОЛЬКО клопидогрел как альтернатива АСК или тикагрелор (совместно с АКС только после ОИМ 12-36 мес)
3. ОКС – в составе ДААТ
4. Плановое ЧКВ – ТОЛЬКО клопидогрел в составе ДААТ (при непереносимости АСК можно рассмотреть 6 мес тикагрелор/прасугрел)

# ДААТ: ингибиторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>

## Ингибирование рецепторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub><sup>1</sup>

– Антитромбоцитарный эффект



- 1. Capodanno D et al. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010;8:151–158; 2. Cattaneo M et al. J Am Coll Cardiol 2014;63:2503–2509
- Рисунок адаптирован на основании Dorsam RT & Kunapuli SP. J Clin Invest 2004;113:340–345
- CPTP - циклопентилтриазолопиримидин

Частота не реагирующих на клопидогрел (ЧКВ)

- от 5% (АДФ 5  $\mu$ моль/л) до 11% (АДФ 20  $\mu$ моль/л)

Недостаточно реагирующих

- от 9 до 26%



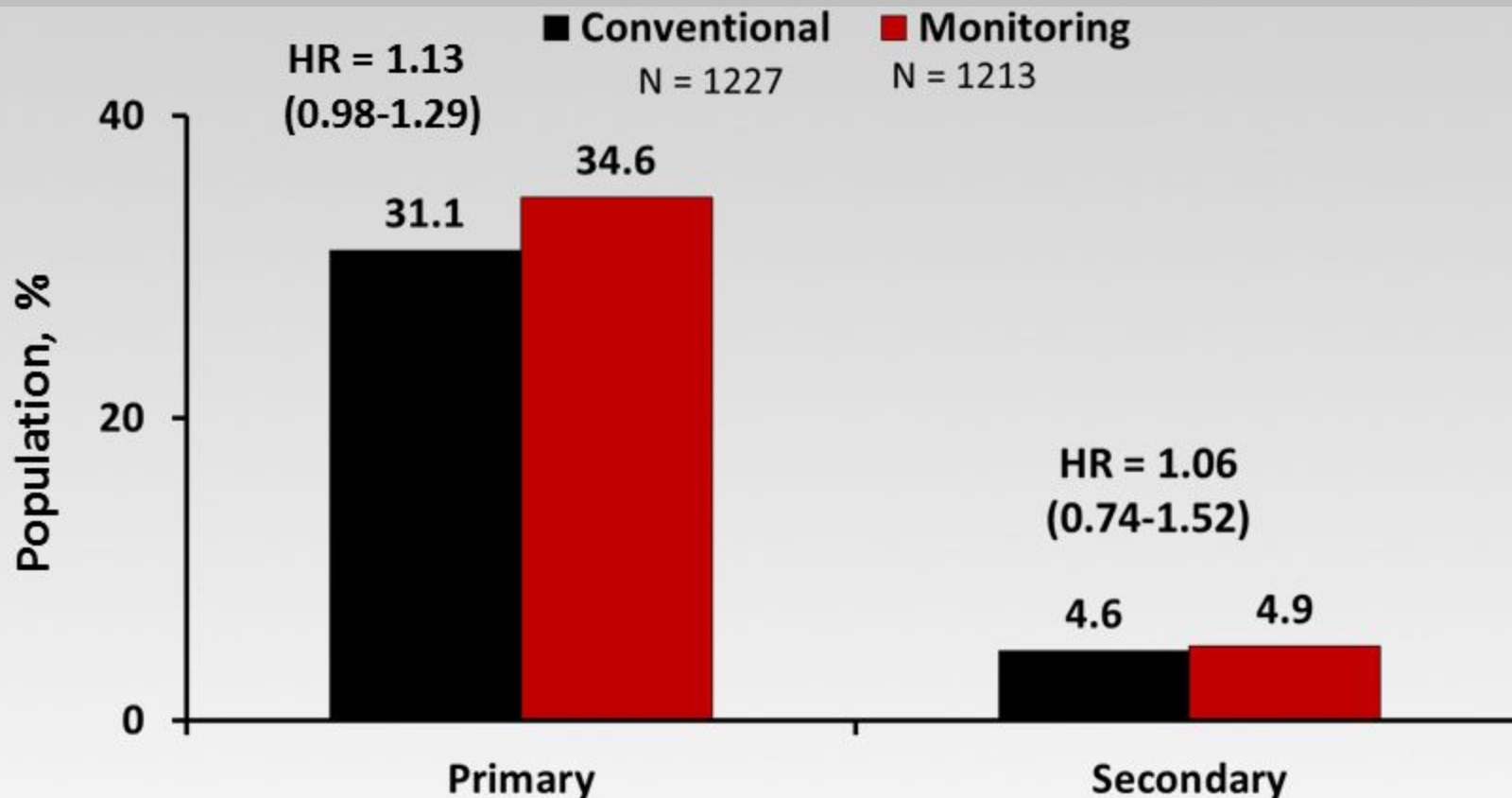
## Лабораторная резистентность:

- Оптическая агрегация тромбоцитов на АДФ (стандартизация? Вариабельность ответа?)
- Метод VASP - содержание в тромбоцитах фосфорилированной формы фосфопротеина, стимулируемого вазодилататором (vasodilatator-stimulated phosphoprotein – VASP)
- VerifyNow P2Y12 - прибор позволяет оценить P2Y12-зависимую активацию тромбоцитов у постели больного
- Определение полиморфизма гена CYP2C19 (аллели \*2 и \*3 – снижение метаболизма клопидогрела)

# Исследования, подтверждающие прогностическое значение ВОАТ

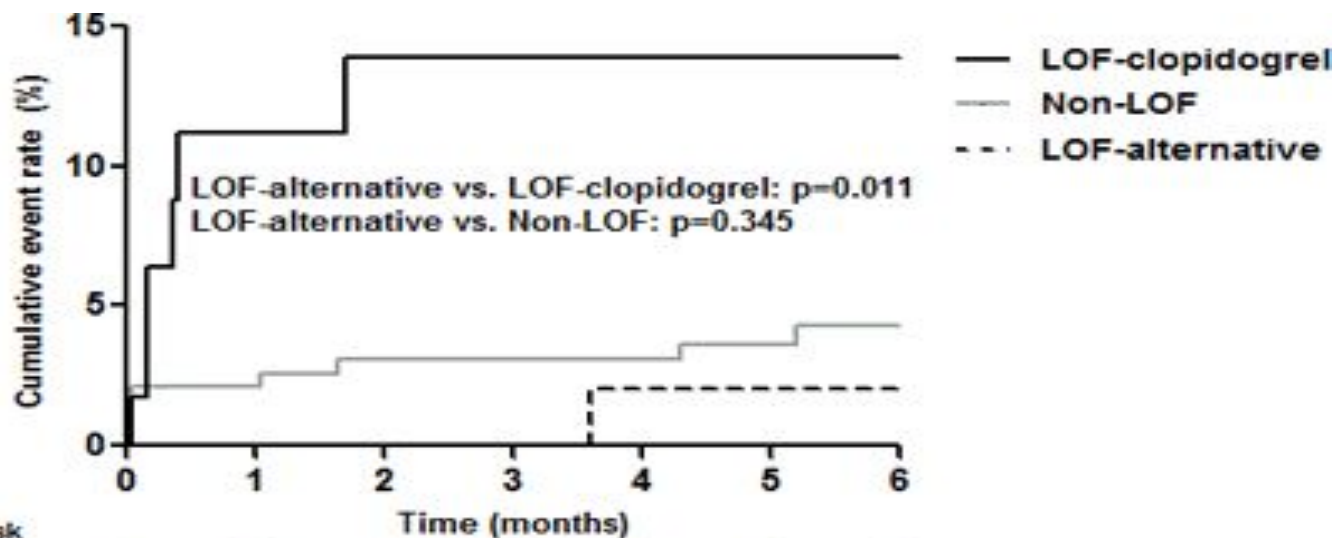
Автор/год	Число больных, процедура	Доза	Метод	Прогноз	Уровень достоверности АНА/АСС
Ghannudi 2010	461, экстренное и плановое ЧКВ	300/600 мг	VASP-P	ПАТ $\geq$ 61% — прогноз снижения с-с смертности, тромбоза стента (9 мес)	IB
Breet 2010	1069, плановое ЧКВ	75 мг > 5 дней или нагрузочн доза 300 мг $\geq$ 24 час, 600 мг 4 час до ЧКВ	LTA 5/20, VerifyNow, Plateletwork IMPACT-R $\pm$ ADP	ПАТ (LTA 5/20, VerifyNow, Plateletworks) коррелирует со смертностью, ИМ, инсультами, тромбозом стента (1 год)	IB
Migliorine 2009	215, плановое ЧКВ	600 мг 12 час до ЧКВ	LTA 10	ПАТ $\geq$ 70% — прогноз с-с смертности, тромбоза стента (19,3 мес)	IB
Marcucci 2009	683, ЧКВ при ИМ	600 мг 12 час до ЧКВ	VerifyNow P2Y <sub>12</sub>	ПАТ $\geq$ 240 — прогноз с-с смертности, ИМ (12 мес)	IB
Price 2008	380, плановое ЧКВ	600 мг 12 час до ЧКВ	VerifyNow P2Y <sub>12</sub>	ПАТ $\geq$ 235 — прогноз с-с смертности, ИМ, тромбоз стента (12 мес)	IB
Bonel 2007	144, ЧКВ	300 мг 24 час до ЧКВ	VASP-P	PRI > 50% — прогноз с-с событий	IB
Bliden 2007	100, плановое ЧКВ	75 мг 1 месяц	LTA 5, ТЭГ	$\geq$ 50% (LTA) или $\geq$ 70% (TEG) — прогноз с-с событий (12 мес)	IB
Gurbel 2005	192, плановое ЧКВ	300/600 мг пост-ЧКВ	LTA 20, ТЭГ	прогноз с-с событий (6 мес)	IB
Matetzky 2004	60, ЧКВ при STEMI	300 мг пост-ЧКВ	LTA 5	прогноз с-с событий (6 мес)	IC

# ARCTIC: назначение клопидогрела по результатам тестирования агрегации



- Primary end point: Death, MI, stroke, urgent revascularization, and stent thrombosis
- Secondary end point: Urgent revascularization and stent thrombosis

# Неужели получается?..

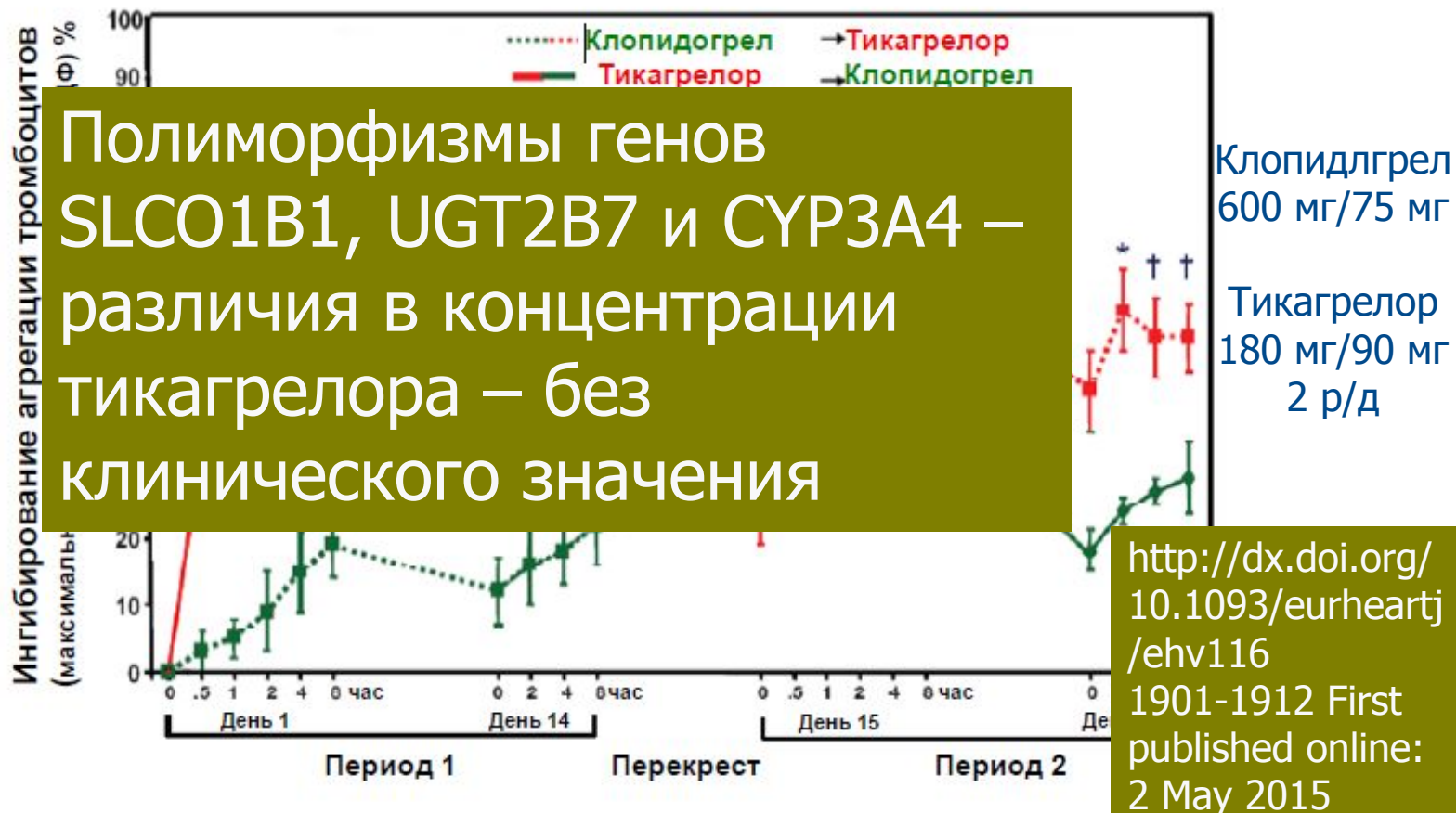


Number at risk	Time (months)						
LOF-alternative	68	59	55	52	48	46	41
LOF-clopidogrel	58	37	32	29	26	24	22
Non-LOF	286	214	191	180	166	152	143
Total	412	310	278	261	240	222	206

412 больных (80% ОКС) выполнено ЧКВ и генотипирование. 126 (31%) - Носители аллелей с утратой функции, 68 (54%) из них перевели на альтернативную терапию (prasugrel  $n=57$ , ticagrelor  $n=8$ , тройная доза клопидогрел $n=3$ )

# Результаты исследования RESPOND: тикагрелор у больных, резистентных к клопидогрелу

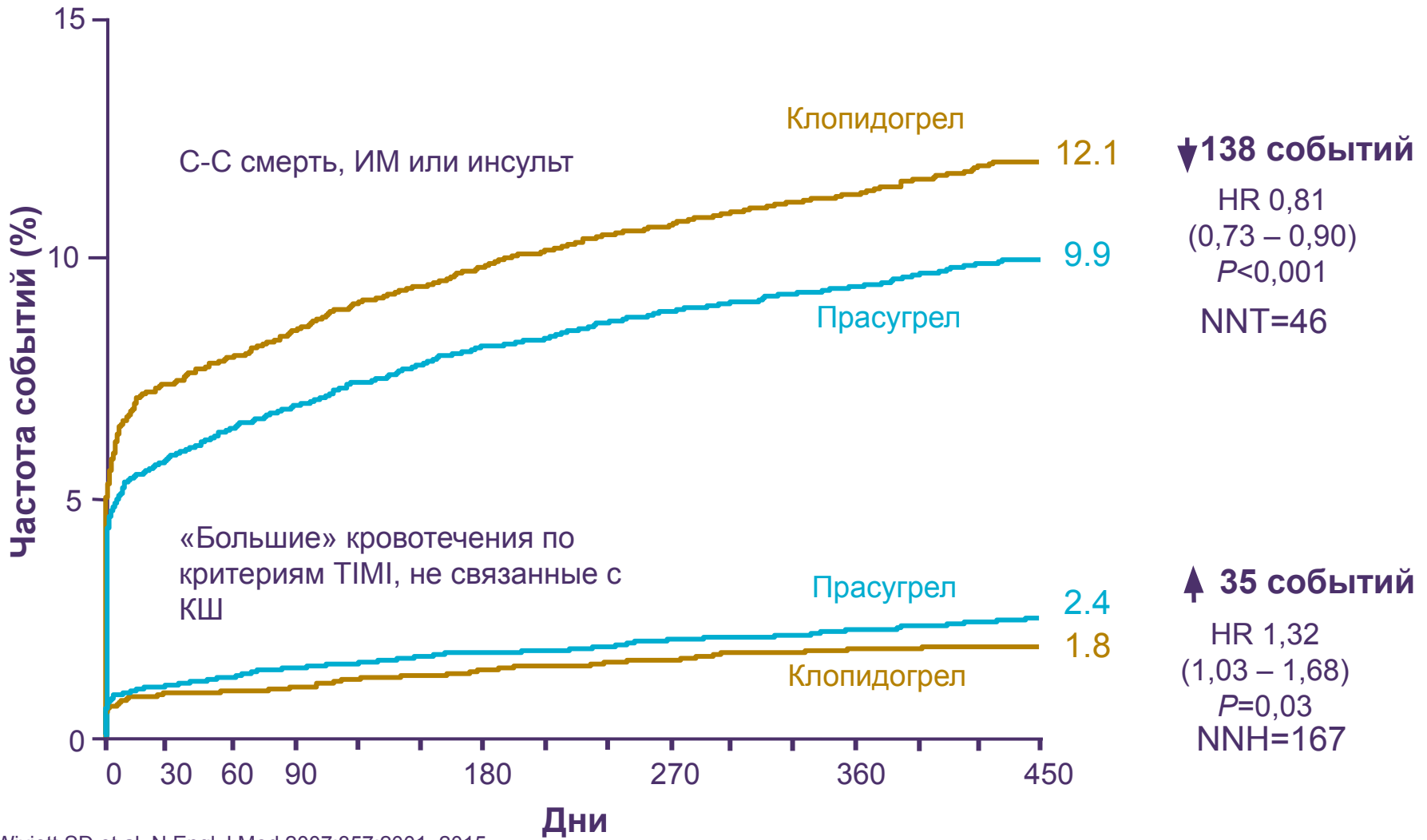
Guebel PA et al. Circulation, 2010; 121:1188







# TRITON-TIMI 38: сравнение прасугрела и клопидогрела у пациентов с ОКС, которым планировалось выполнение ЧКВ (данные эффективности и безопасности)



Wiviott SD et al. N Engl J Med 2007;357:2001–2015

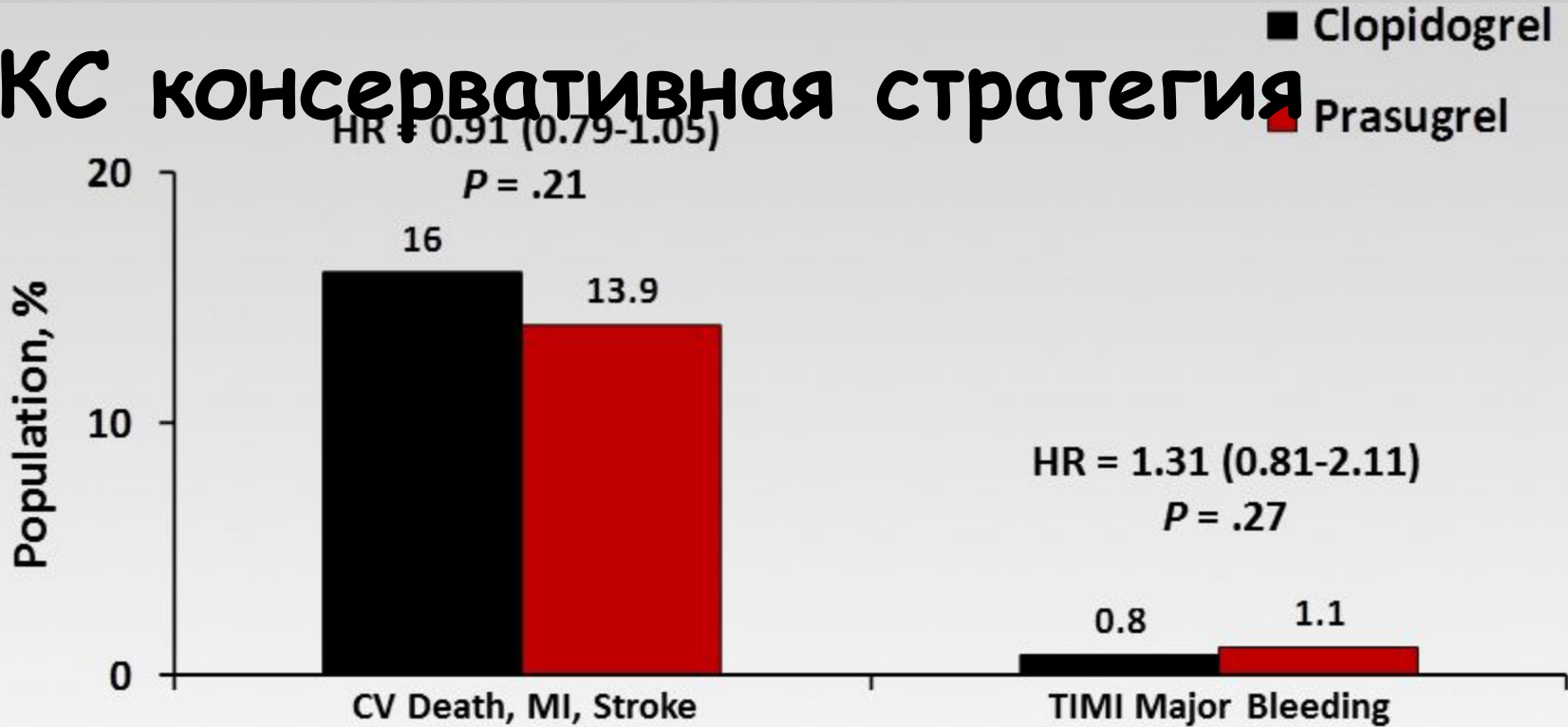
NNT (number needed to harm) – количество пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода

NNH (number needed to harm) – количество пациентов, которых необходимо пролечить до появления одного дополнительного случая

HR – hazard ratio (отношение рисков)

# ПРАСУГРЕЛ:

## ОКС консервативная стратегия



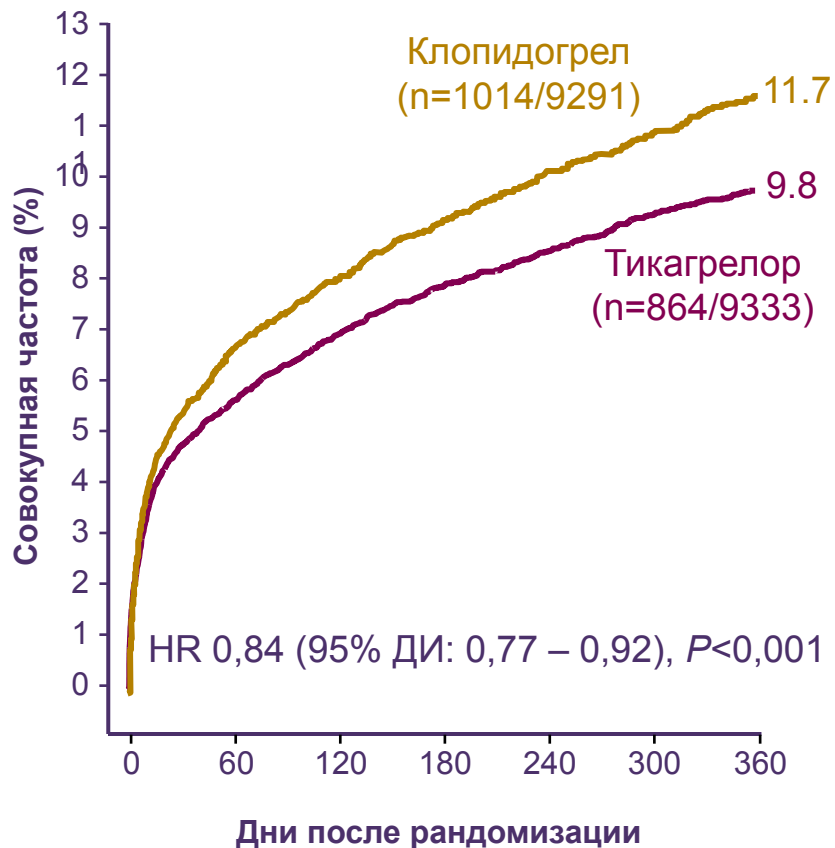
N = 7243 patients < 75 years with ACS managed medically

Clopidogrel : 300-mg loading dose, 75 mg daily  
Prasugrel: 30-mg loading dose, 10 mg daily

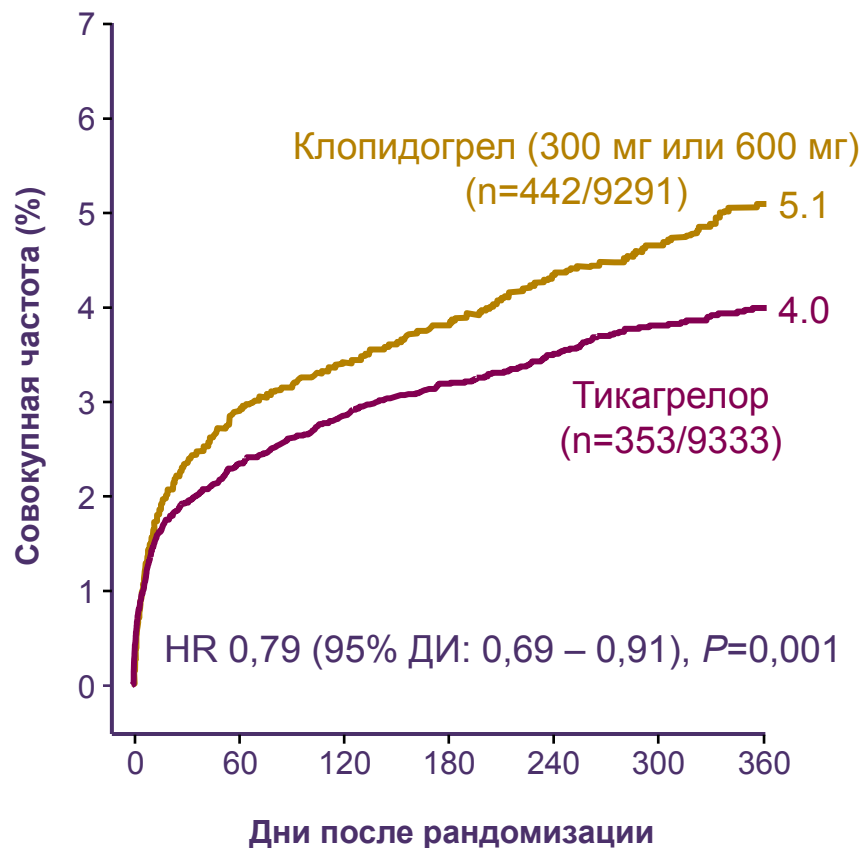
Median Time to Enrollment = 4.5 Days

# PLATO: ОКС бп ST (умеренный/высокий риск), ОКС сп ST (первичное ЧКВ)

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



С-С смертность за 12 месяцев



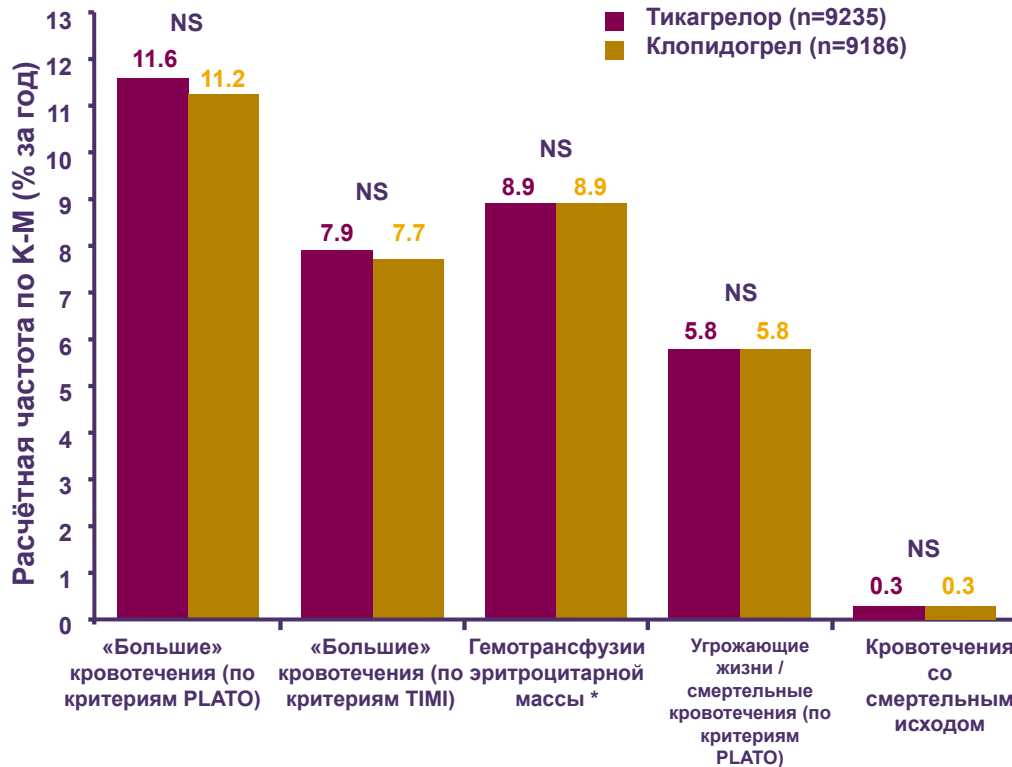
# Тикагрелор: результаты «консервативной» когорты

Параметры	Группа тикагрелора (n=2601) (%)	Группа клопидогрела (n=2615) (%)	Отношение рисков	p
Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	295 (12,0%)	346 (14,3%)	-15	0,045
Сердечно-сосудистая смерть	132 (5,5%)	173 (4,3%)	-24	0,019
Инфаркт миокарда	176 (7,2%)	187 (7,8%)	-	нд
Инсульт	50 (2,1%)	37 (1,7%)	-	нд
Вторичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт/ТИА, рецидивирующая ишемия миокарда, другие варианты артериального тромбоза	460 (18,6%)	492 (20,3%)	-	нд
Общая смертность	147 (6,1%)	195 (8,2%)	-25	0,01
Большие кровотечения, согласно критериям исследования	272 (11,9%)	238 (10,3%)	-	нд
Жизнеугрожающие или фатальные	125 (5,5%)	129 (5,6%)	-	нд
Внутричерепные кровоизлияния	11 (0,5%)	4 (0,2%)	-	нд

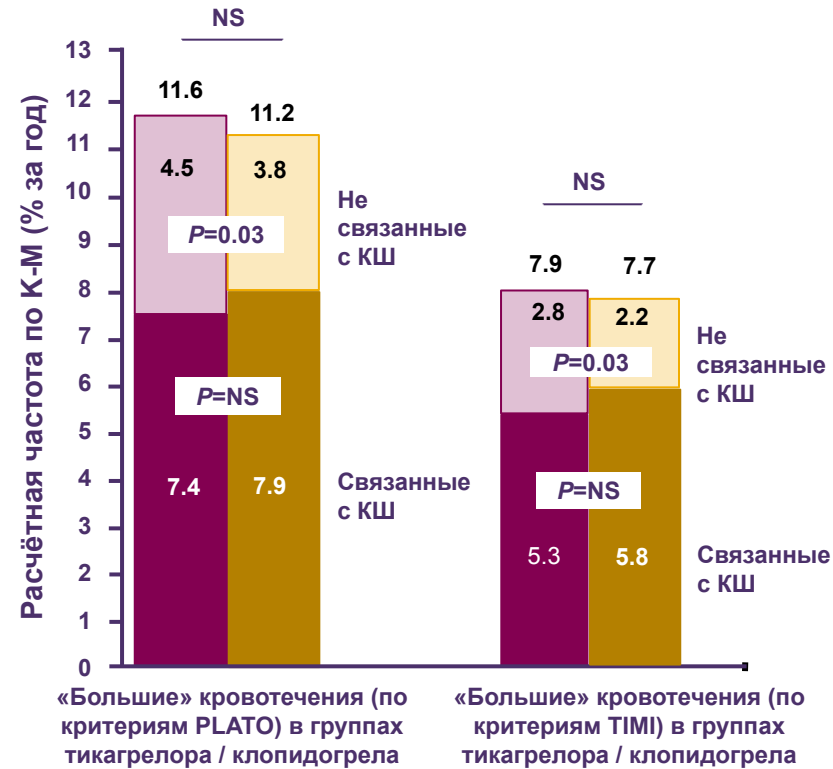


# Кровотечения в исследовании PLATO (общая исследуемая популяция)

Тикагрелор, по сравнению с клопидогрелом, не увеличивал частоту «больших» кровотечений, угрожающих жизни / смертельных кровотечений или кровотечений со смертельным исходом



В группе тикагрелора увеличивалась частота «больших» кровотечений, не связанных с КШ, по сравнению с клопидогрелом \*



«Большие» кровотечения, а также «большие» или «малые» кровотечения, согласно критериям TIMI, относятся к событиям, не проходившим стандартизованную оценку, анализ которых проводился с помощью статистического программного обеспечения, согласно определению, описанному в публикации Wiviott SD et al. N Engl J Med 2007;357:2001–2015

\* В обеих группах осуществлялся приём аспирина; пациенты могли попасть более чем в одну категорию по классификации кровотечений. Выделенные области в середине столбцов соответствуют пациентам, у которых имелись как кровотечения, связанные с КШ, так и кровотечения, не связанные с КШ

NS = недостоверно (not significant)

Wallentin L et al. N Engl J Med 2009;361:1045–1057

# PLATO: одышка

Одышка в исследовании PLATO	БРИЛИНТА	Клопидогрел	Значение <i>p</i>
Частота нежелательных явлений, связанных с одышкой (%)	13,8	7,8	<0,001
Пациенты, терапия у которых была прекращена вследствие одышки (%)	0,9	0,1	<0,001

- Одышка на фоне применения препарата БРИЛИНТА была в основном слабой или умеренной и не снижала эффективность препарата
- Большинство сообщенных явлений представляли собой одиночные эпизоды, развившиеся вскоре после начала лечения
- Она не сопровождалась появлением или ухудшением течения заболеваний сердца или легких
- У 2,2% пациентов исследователи сочли одышку обусловленной приемом препарата БРИЛИНТА
- *Описание предостережений и предупреждений в инструкции по применению препарата: У пациентов с бронхиальной астмой/ХОБЛ тикагрелор должен использоваться с осторожностью*

## Предлагаемый алгоритм по дифференциальной диагностике одышки у пациентов с ОКС, получающих тикагрелор

1

### **После исключения ранее существовавших или других причин одышки наблюдайте пациента в течение 3-4 дней**

- Во многих случаях одышка, связанная с тикагрелором, является временной и разрешится спонтанно через несколько часов или дней
- В течение этого срока могут выявиться альтернативные причины одышки

2

### **Если одышка, связанная с тикагрелором не разрешается спонтанно, следует оценить ее переносимость пациентом с учетом профиля польза/риск лечения?**

- Одышка, связанная с тикагрелором, обычно легкой степени, иногда средней и редко тяжелой степени
- В большинстве случаев пациенты переносят легкий дискомфорт от одышки, связанной с тикагрелором
- Пациентов с переносимой одышкой следует рекомендовать продолжать прием терапии тикагрелором для получения максимальной терапевтической пользы

3

### **Прекращение приема лекарственного препарата следует рассматривать только если одышка стойкая и пациент не может переносить ее**

- Стойкая и непереносимая одышка, связанная с тикагрелором, разрешится после прекращения приема тикагрелора без проявления какого-либо отрицательного влияния на функции легких и сердца, которые и могли явиться причиной одышки

# PLATO: явления, связанные с брадикардией

Все пациенты	БРИЛИНТА (n=9235)	Клопидогрел (n=9186)	Значение <i>p</i>
Явления, связанные с брадикардией, n (%)			
• Установка кардиостимуляторов	82 (0,9)	79 (0,9)	0,84
• Синкопальные эпизоды	100 (1,1)	76 (0,8)	0,08
• Брадикардия	409 (4,4)	372 (4,0)	0,21
• Блокады сердца	67 (0,7)	66 (0,7)	1,0

- Желудочковые паузы продолжительностью  $\geq 3$  секунд в острой фазе имели место у 5,8% получавших БРИЛИНТУ пациентов, и лишь у 3,6% пациентов, получавших клопидогрел; а через 1 месяц - у 2,1% и 1,7%, соответственно
- Различий по неблагоприятным клиническим последствиям (т.е. установке кардиостимулятора, синкопальным эпизодам, брадикардиям и блокадам сердца) не наблюдалось
- *Описание предостережений и предупреждений в инструкции по применению препарата : следует соблюдать осторожность при назначении препарата БРИЛИНТА пациентам с повышенным риском развития брадикардии*



# Прасугрел (превзошел клопидогрел – TRITON-TIMI38)

- **Только при проведении первичного ЧКВ (ОКС с ↑ и без ↑ ST)**
- **Не изучен у стабильных больных**
- **Выше риск кровотечений**
- Запрещен у больных с инсультом в анамнезе (ТИА/ишемическим/геморрагическим)
- Не изучена безопасность у лиц старше 75 лет, с массой тела менее 60 кг

# Тикагрелор (превзошел клопидогрел - PLATO)

- **При любой стратегии лечения ОКС (кроме больных с ОКС бп ST низкого риска)**
- **Не изучен у стабильных больных**
- **Выше риск кровотечений не связанных с КШ**
- Запрещен у больных с геморрагическим инсультом в анамнезе
- с осторожностью при СССУ, с АВ-блокадах II/III степени; обмороках, связанных с брадикардией без ПЭКС
- Может вызывать одышку

# Doses of antithrombotic agents in chronic kidney disease

Agent	Normal renal function and stage 1-3 CKD (eGFR $\geq 30$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Stage 4 CKD (eGFR 15 to $< 30$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Stage 5 CKD (eGFR $< 15$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
Aspirin	Loading dose of 150-300 mg orally followed by a maintenance dose of 75-100 mg/day.	No dose adjustment	No dose adjustment
Clopidogrel	Loading dose of 300-600 mg orally followed by 75 mg/day.	No dose adjustment	No information available
Ticagrelor	Loading dose of 180 mg orally followed 90 mg twice a day.	No dose adjustment	Not recommended
Prasugrel	Loading dose of 60 mg orally followed by 10 mg/day.	No dose adjustment	Not recommended
Enoxaparin	1 mg/kg s.c. twice a day, 0.75 mg/kg s.c. twice daily in patients $\geq 75$ years old.	1 mg/kg s.c. once a day	Not recommended

# АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1. ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

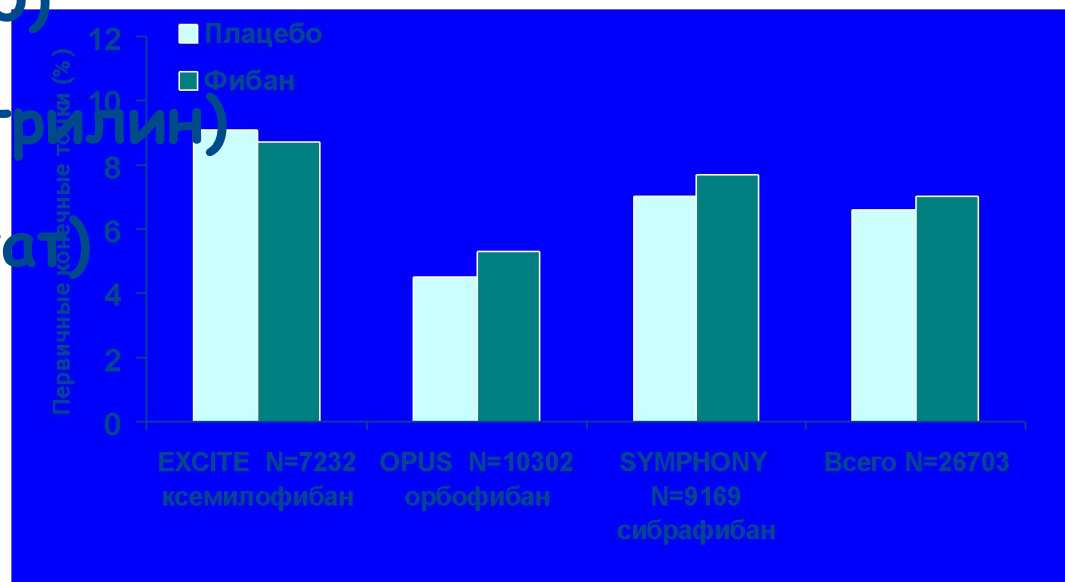
2. АНТАГОНИСТЫ АДФ-РЕЦЕПТОРОВ

3. БЛОКАТОРЫ GP IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ

- Абциксимаб (РеоПро)

- Эптифибатид (Интегрилин)

- Тирофибан (Агграстат)



# Блокаторы IIb/IIIa рецепторов

- Является клинически и экономически обоснованной только у пациентов с инвазивной стратегией лечения ОКС
- Следует рассмотреть использование блокатора GP IIb/IIIa как аварийного средства при ангиографических признаках массивного тромбоза, медленном кровотоке, ангиографическом феномене no-reflow или при тромботическом осложнении ЧКВ - IIaA
- У больным ИМСТСТ с планируемым первичным ЧКВ может быть рациональным назначить блокатор GP IIb/IIIa в/в до ангиографической лаборатории - IIbB
- При неинвазивном подходе к лечению добавление ингибиторов GP IIb/IIIa не обладает преимуществами по сравнению с комбинацией «АСК + клопидогрел»

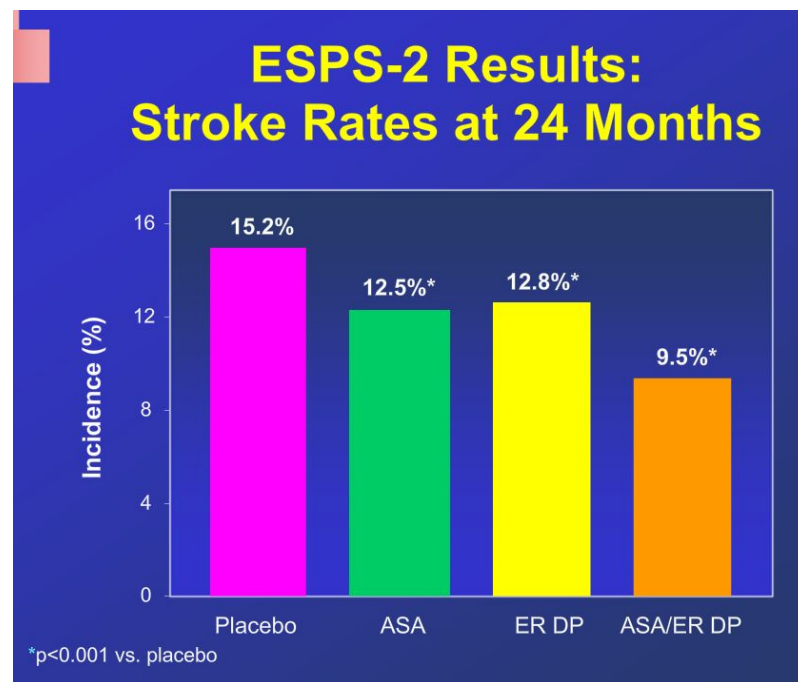
# Антитромбоцитарные препараты

- 4. Ингибиторы фосфодиэстеразы
  - Дипиридамол
  - Цилостазол (нет в РФ)

# Дипиридамола

- Результаты исследований ESPS-2, ESPRIT показали эффективность комбинации дипиридамола МВ (200 мг 2 р/д) и малых доз аспирина (50 мг) у больных с ишемическим инсультом.

**У коронарных больных с развитой коллатеральной сетью препарат может вызывать "синдром обкрадывания. Исследований, показавших эффективность дипиридамола у больных ИБС нет.**



# Показания к антиагрегантам

- Первичная профилактика ССЗ и рака ЖКТ (лица с высоким риском осложнений без клинически явных ССЗ, бессимптомный атеросклероз)
- Вторичная профилактика у больных со стабильными проявлениями атеросклероза
- Вторичная профилактика у больных с осложненными бляшками - ОКС/НМК
- Вторичная профилактика после плановой реваскуляризации
- Вторичная профилактика после ВТЭ
- ВИЧ/б-нь Альцгеймера/SIRS синдром

# АСК: значимость для предотвращения первого ССС

## АСК / плацебо: инсульт, инфаркт, СС смерть

РКИ 1988-2005	n	ОР	РКИ 2008-2014	n	ОР
<b>PHS</b> The Physicians Health Study	22071	0,56	<b>POPADAD</b> The Prevention of Progression	1276	0,98
<b>HOT</b> Hyperte					0,80
<b>TRT</b> Thromb					1,03
<b>PPP</b> Primary Prevention Project			<b>PPP</b> The Japanese Primary Prevention Project		0,94
Снижение относительного риска <b>27%</b>			Снижение относительного риска <b>8%</b>		

Клопидогрел не изучен в исследованиях по первичной профилактике (ДААТ – провалилась!)





# Риск и польза АСК

Клиническая ситуация	Польза (число предотвращенных эпизодов на 1000 леч в год)	Риск (большие кровотечения на 1000 леч в год)
При первичной профилактике	1-2	1-2
Гипертония		
ХИБС		
Инфаркт в анамнезе		
ОКС		

# Первичная профилактика

Antiplatelet therapy is not recommended in individuals without CVD due to the increased risk of major bleeding.	III	B	464
---	-----	---	-----

Антитромбоцитарная терапия не рекомендована у больных без доказанной ИБС из-за высокого риска кровотечений



European Heart Journal (2016) **37**, 2315–2381  
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

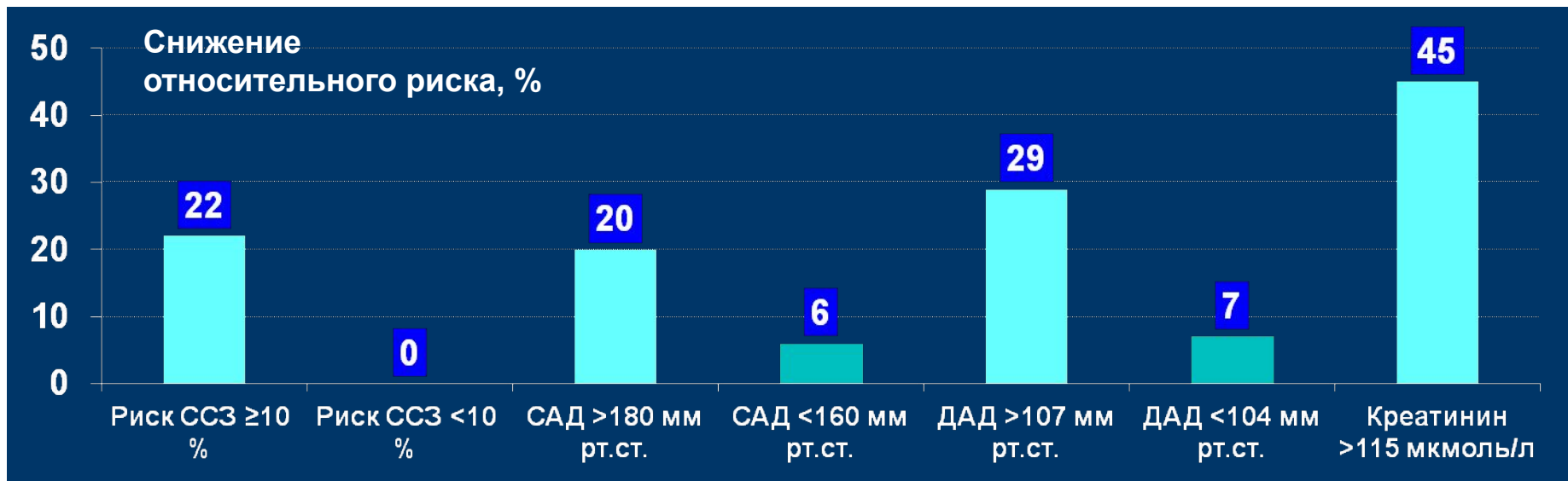
**JOINT ESC GUIDELINES**

**2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice**

# Соотношение пользы и риска АСК: субанализ исследования HOT

Польза от АСК превышала риск в следующих группах пациентов:

- Уровень сывороточного креатинина > 115 мкмоль/л
- Риск ССЗ  $\geq 10$  % по шкале SCORE
- Исходное САД > 180 мм рт. ст. или ДАД > 107 мм рт. ст



Zanchetti A., Hansson L., Dahlöf B. et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20(11): 2301-7.

# Количество событий, связанных с применением АСК в зависимости от СКФ

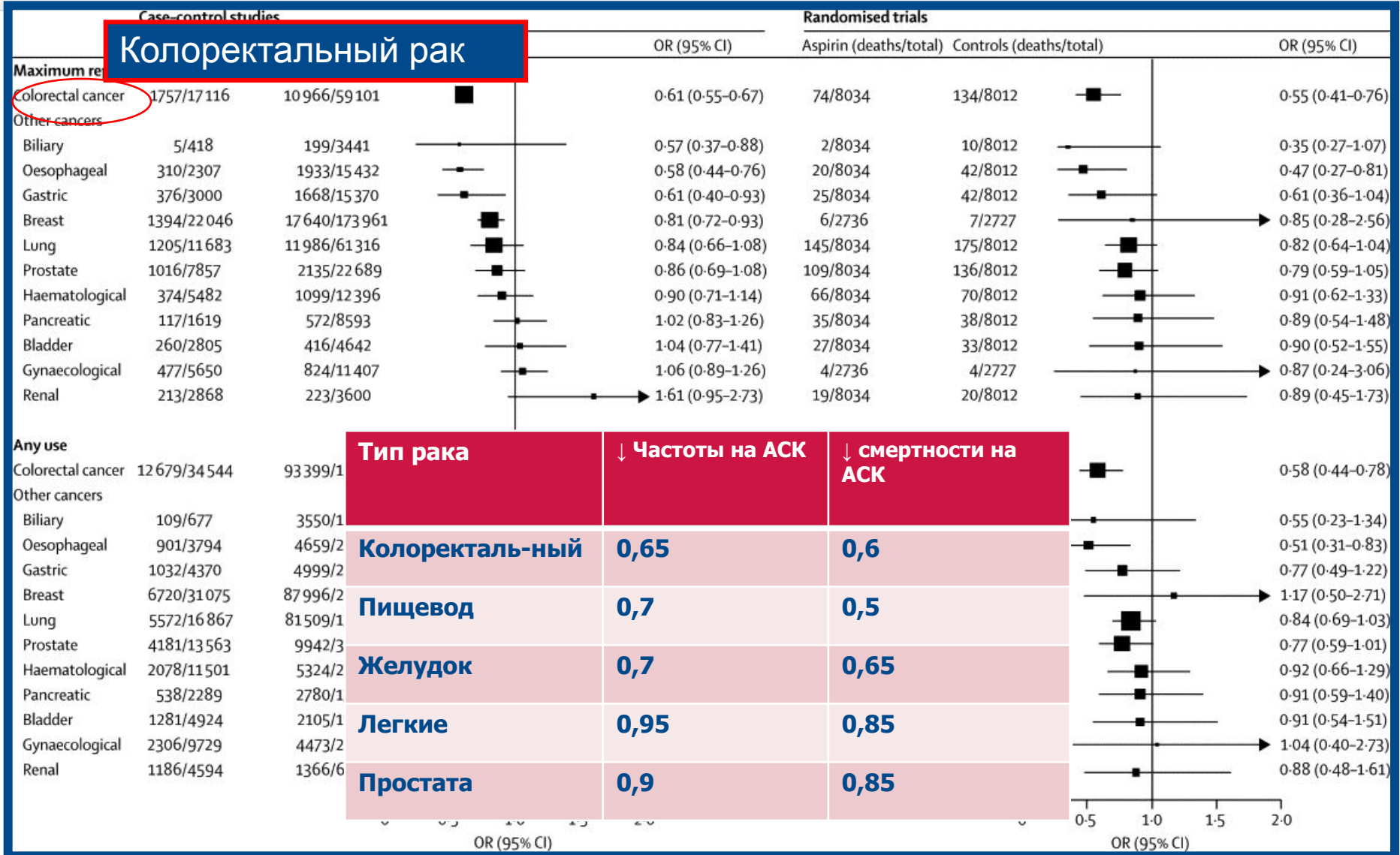
	СКФ, мл/мин/1,73 м кв			В целом
	>60	45-59	<45	
Число событий, предотвращенных приемом АСК	>60	45-59	<45	
Главные с-с события	3(-3-8)	8(-7-22)	<b>76(31-121)</b>	6(0-11)
ИМ	1(0-8)	<b>10(1-20)</b>	<b>40(7-72)</b>	6(2-10)
Инсульт	-1(-5-2)	0(-11-10)	<b>40(11-69)</b>	0(-3-4)
С-с смерть	-1(-5-3)	2(-8-11)	<b>40(6-74)</b>	1(-3-4)
Все смерти	0(-5-5)	4(-9-17)	<b>54(7-100)</b>	2(-3-7)
Число событий, вызванных приемом АСК				
Большие кровотечения	<b>4(1-8)</b>	<b>4(-2-10)</b>	27(-1-55)	<b>6(3-8)</b>
Малые кровотечения	<b>4(1-8)</b>	<b>12(3-21)</b>	12(-8-31)	<b>6(2-9)</b>
Все кровотечения	<b>8(3-12)</b>	<b>16(5-27)</b>	<b>39(5-72)</b>	<b>10(6-14)</b>

# 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

*The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*

Antiplatelet therapy, in particular low-dose aspirin, is recommended in hypertensive patients with previous CV events.	I	A	Антиагреганты (в частности, низкие дозы АСК) рекомендованы пациентам с АГ при наличии сердечно-сосудистых событий в анамнезе
Aspirin should also be considered in hypertensive patients with reduced renal function or a high CV risk, provided that BP is well controlled.	IIa	B	Также необходимо рассмотреть возможность назначения АСК пациентам с АГ со сниженной функцией почек или высоким СС риском, при условии хорошего контроля АД
Aspirin is not recommended for CV prevention in low-moderate risk hypertensive patients, in whom absolute benefit and harm are equivalent.	III	A	АСК не рекомендована для профилактики сердечно-сосудистых осложнений пациентам с АГ с низким/средним СС риском, у которых польза и риск от назначения АСК эквивалентны

# АСК и риск онкологических заболеваний



# АСК для первичной профилактики (USPSTF, 2015)

- Для снижения риска развития ССО и колоректального рака лица в возрасте 50-59 лет должны принимать АСК минимум в течение 10 лет. Целесообразно использовать при риске ССО  $\geq 10\%$ , отсутствии факторов высокого геморрагического риска, ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет, согласия пациента на длительный прием АСК – уровень **B**
- Для лиц в возрасте 60-69 лет: целесообразно использовать при риске ССО  $\geq 10\%$ , отсутствии факторов высокого геморрагического риска, ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет, согласия пациента на длительный прием АСК – уровень **C** (на индивидуальной основе)
- у лиц моложе 50 и старше 70 лет – недостаточно хорошо доказанных данных для выработки алгоритма назначения АСК

# Факторы риска кровотечений на фоне АСК

- Язвенный анамнез
- Диспептические явления
- Прием антикоагулянтов
- Прием ГКС
- Прием НПВС
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД более 160 мм рт.ст.)
- «Спонтанные» кровотечения в анамнезе

**При наличии любого фактора, АСК в первичной профилактике не назначается**



# АСК для первичной профилактики (USPSTF, 2015)

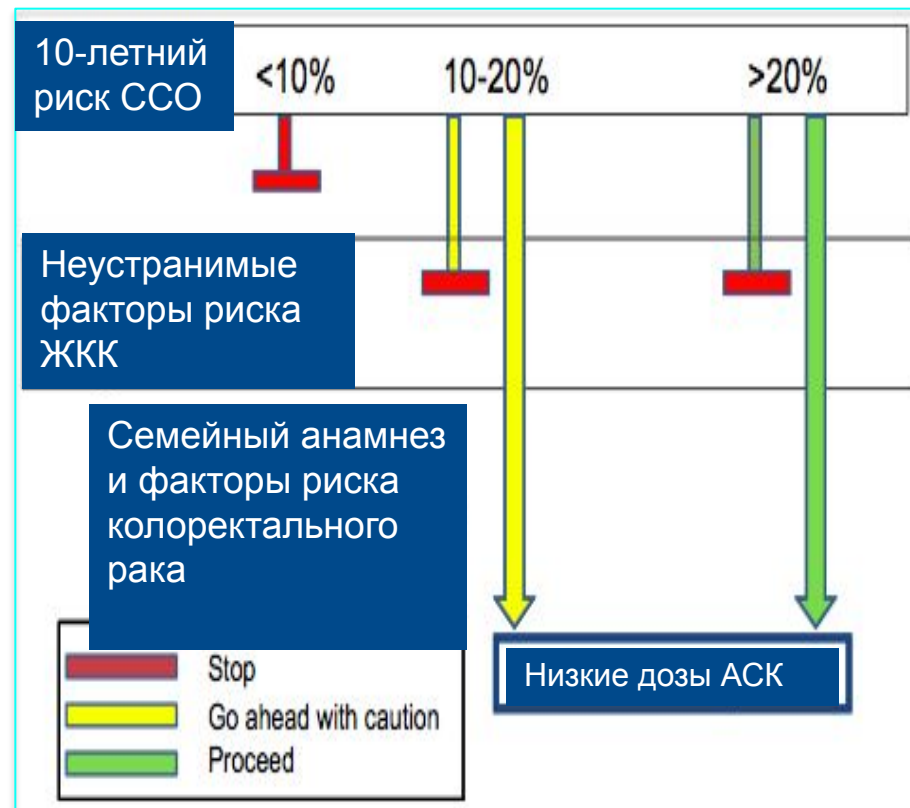
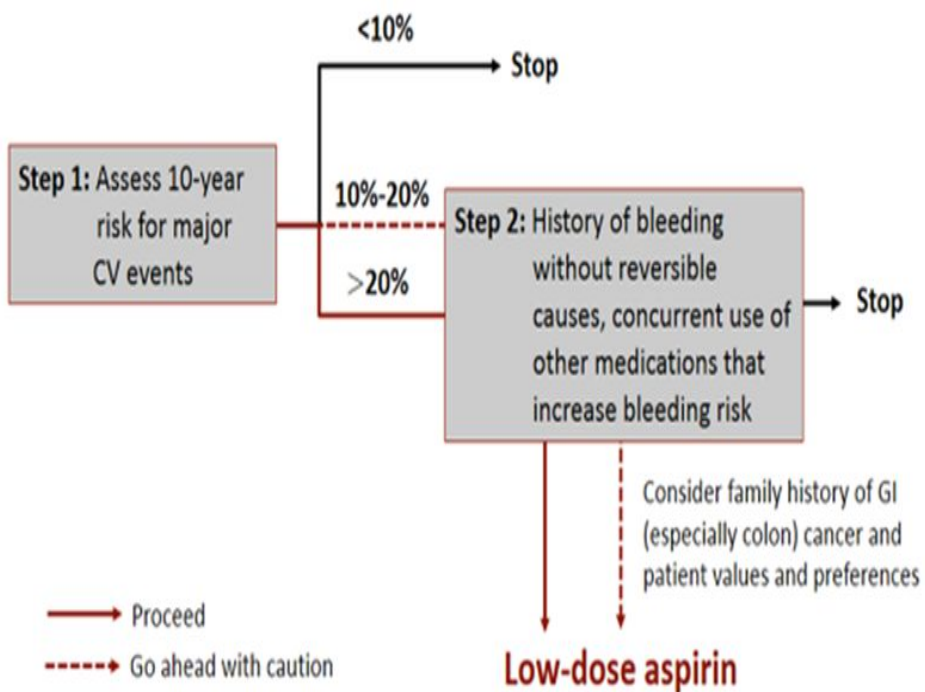
- Для снижения риска развития ССО и колоректального рака лица в **возрасте 50-69 лет** должны принимать АСК при риске ССО  $\geq 10\%$ , отсутствии факторов высокого геморрагического риска, ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет, согласия пациента на длительный прием АСК
- у лиц **моложе 50 и старше 70 лет** – недостаточно хорошо доказанных данных для выработки алгоритма назначения АСК

- **Учитывая четкую ассоциацию между дозой АСК и риском кровотечений целесообразно использовать дозу не более 81 мг (75-81 мг/д)**

Draft Recommendation Statement: Aspirin to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer. U.S. Preventive Services Task Force. September 2015.

<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer>

# АСК: три лица одной профилактики



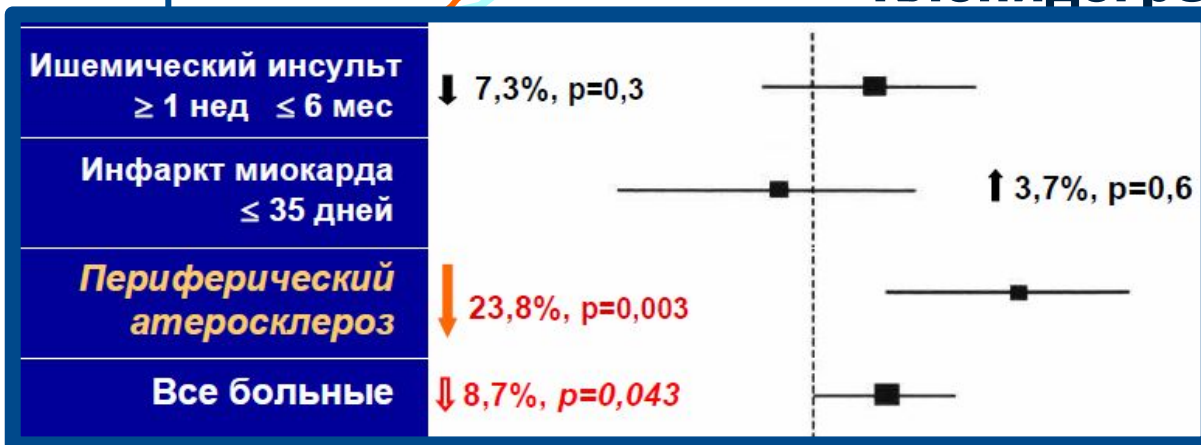


# Риск и польза АСК

Клиническая ситуация	Польза (число предотвращенных эпизодов на 1000 леч в год)	Риск (большие кровотечения на 1000 леч в год)
При первичной профилактике	1-2	1-2
Гипертония	1-2	1-2
ХИБС	10	1-2
Инфаркт в анамнезе	20	1-2
ОКС	50	1-2

# CAPRIE: результаты

**Значимое снижение только в подгруппе с периферическим атеросклерозом!!! – 23,8%**



ysis of individual outcome events (N=19,185).  
armaceuticals, Inc.

<sup>2</sup> Gent M. *Circulation*. 1997;96(suppl):I-467. Abstract 2608.

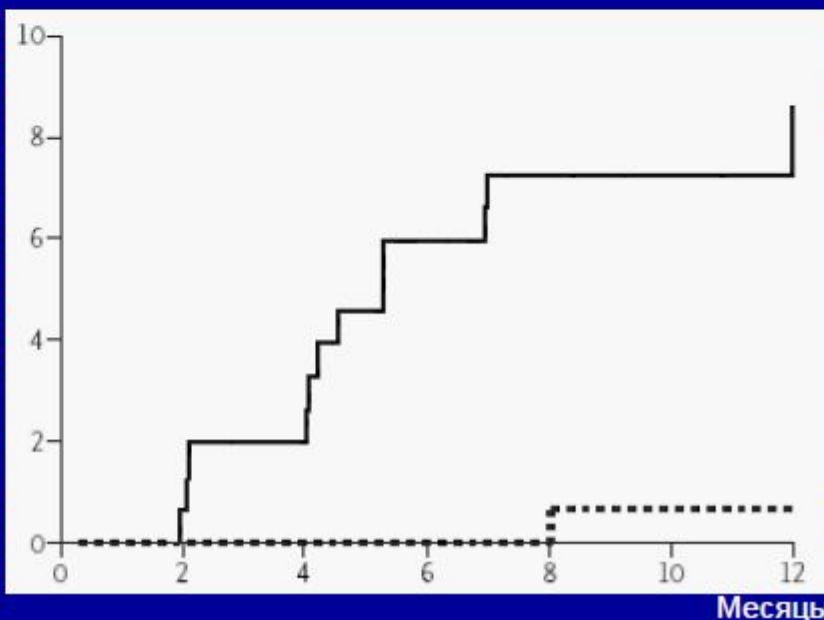
# Повторные язвенные кровотечения при применении клопидогреля или аспирина с эзомепразолом

Оценка вероятности повторного кровотечения за 12 мес (Kaplan-Meier)

Кровотечение	Вероятность кровотечения (95% ДИ)		p
	Клопидогрель (n=161)	Аспирин + эзомепразол (n=159)	
Повторное язвенное	<b>8.6</b> (4.1-13.1)	<b>0.7</b> (0-2.0)	0.001
Из нижних отделов ЖКТ	<b>4.6</b> (1.3-7.9)	<b>4.6</b> (1.3-8.0)	0.98

320 больных с язвенным кровотечением на аспирине.  
После заживления – рандомизация: клопидогрель 75 мг или аспирин 80 мг + эзомепразол 20 мг/2р

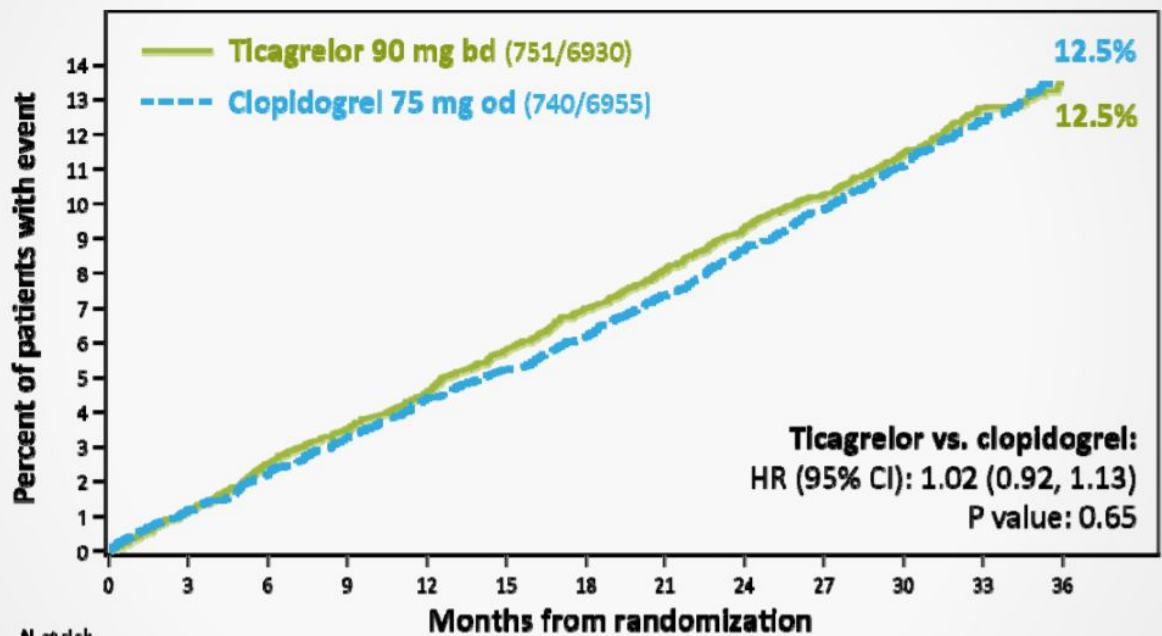
Кумулятивная частота повторных язвенных кровотечений (%)



Клопидогрель

Аспирин + эзомепразол

# Primary Efficacy Endpoint (CV Death, MI, or Ischemic Stroke)

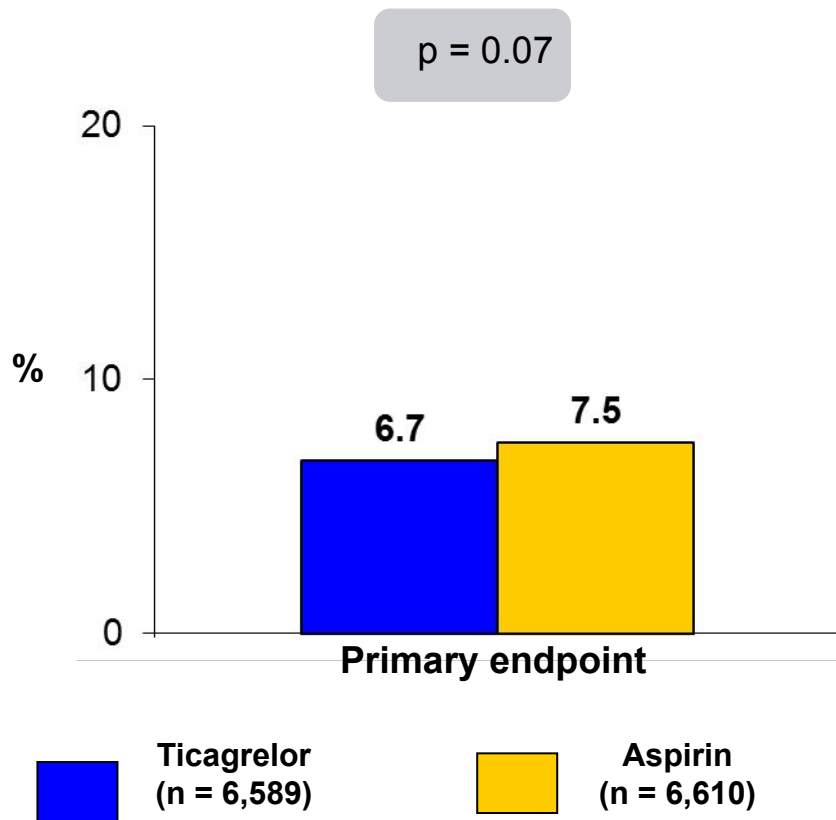


N at risk  
 (T) 6930 6792  
 (C) 6955 6830

	Ticagrelor (N=6910)	Clopidogrel (N=6932)	HR (95% CI)	P Value
<b>Primary safety outcome:</b>				
<b>TIMI major bleeding, no. (%)</b>	113 (1.6)	109 (1.6)	1.10 (0.84–1.43)	0.49
Intracranial bleeding	34 (0.5)	34 (0.5)	1.06 (0.66–1.70)	0.82
Fatal bleeding	10 (0.1)	20 (0.3)	0.53 (0.25–1.13)	0.10
<b>TIMI minor bleeding, no. (%)</b>	84 (1.2)	67 (1.0)	1.32 (0.96–1.83)	0.09
<b>Adverse events leading to discontinuation, no. (%)</b>	1063 (15.4)	766 (11.1)		
Dyspnea leading to discontinuation	330 (4.8)	52 (0.8)		<0.001
Bleeding leading to discontinuation	168 (2.4)	112 (1.6)		<0.001

# SOCRATES

**Trial design:** Patients with acute ischemic stroke were randomized in a 1:1 fashion to receive either ticagrelor 180 mg load + 90 mg BID or aspirin 300 mg load + 100 mg/day within 24 hours of presentation. They were followed for 3 months.



## Results

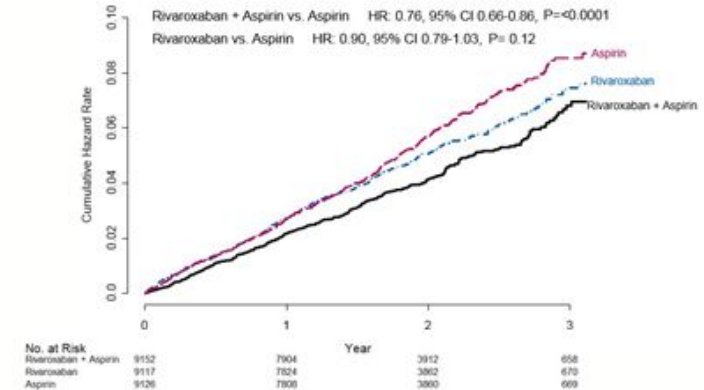
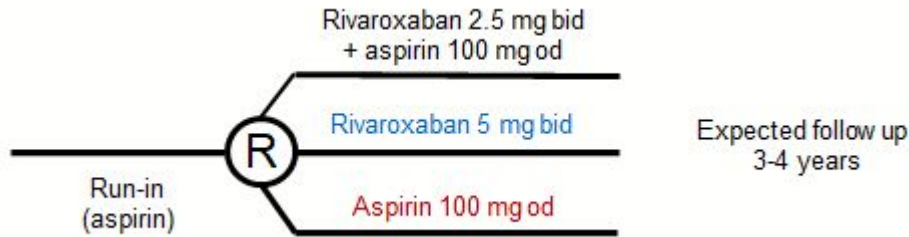
- Primary outcome, death, MI or stroke, for ticagrelor vs. aspirin: 6.7% vs. 7.5%, HR = 0.89, 95% CI 0.78-1.01, p = 0.07
- Death: 1.0% vs. 0.9%, p = 0.36; All strokes: 5.9% vs. 6.8%, p = 0.03; ischemic stroke: 5.8% vs. 6.7%, p = 0.046
- Major bleeding: 0.5% vs. 0.6%, p = 0.45; intracranial hemorrhage: 0.2% vs. 0.3%, p = 0.3

## Conclusions

- Ticagrelor monotherapy was not superior to aspirin in reducing cardiovascular events in patients with low-acuity ischemic stroke or high-risk TIA
- Major bleeding was similar
- Unknown if a benefit may be observed on longer duration of follow-up, or in patients with proven ischemic stroke only

# Исследование COMPASS

Стабильное течение ИБС или атеросклероз  
сосудов н/к, 2200 пациентов



Первичная КТ: СС смерть, инфаркт миокарда,  
ишемический инсульт

Outcome	R + A N=9,152	R N=9,117	A N=9,126	Rivaroxaban + aspirin vs. aspirin		Rivaroxaban vs. aspirin	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
CV death, stroke, MI	379 (4.1%)	448 (4.9%)	496 (5.4%)	0.76 (0.66-0.86)	<0.0001	0.90 (0.79-1.03)	0.12



## Net clinical benefit

Outcome	R + A N=9,152	A N=9,126	Rivaroxaban + Aspirin vs. Aspirin	
	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	P
Net clinical benefit (Primary + Severe bleeding events)	431 (4.7%)	534 (5.9%)	0.80 (0.70-0.91)	0.0005

	R + A N=9,152	R N=9,117	A N=9,126	Rivaroxaban + Aspirin vs. Aspirin		Rivaroxaban vs. Aspirin	
Тяжелые кр	288 (3.1%)	255 (2.8%)	170 (1.9%)	1.70 (1.40-2.05)	<0.0001	1.51 (1.25-1.84)	<0.0001
Фатальные кр	15 (0.2%)	14 (0.2%)	10 (0.1%)	1.49 (0.67-3.33)	0.32	1.40 (0.62-3.15)	0.41
ВЧК не фат.	21 (0.2%)	32 (0.4%)	19 (0.2%)	1.10 (0.59-2.04)	0.77	1.69 (0.96-2.98)	0.07
Не фат. В кр органы	42 (0.5%)	45 (0.5%)	29 (0.3%)	1.43 (0.89-2.29)	0.14	1.57 (0.98-2.50)	0.06

# Коронарный атеросклероз

*ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии, 2011*

- антиагреганты, **в первую очередь АСК**, должны быть назначены всем больным со стабильно протекающей ИБС, не имеющим противопоказаний (IA)
- Лишь при непереносимости АСК КР считают необходимым заменять его на клопидогрел (класс рекомендаций IIa).

• *ESC, 2013 – стабильная ИБС*

## **АСК всем больным со стабильной ИБС – IA**

Клопидогрел в качестве альтернативы в случае непереносимости АСК - IA

• *ESC, 2016 – рекомендации по профилактике ССЗ*

- Через 12 мес после ИМ **рекомендован прием АСК на неопределенно долгий срок** - IA

# АСС/АНА, 2016, ESC 2017 : атеросклероз сосудов нижних конечностей

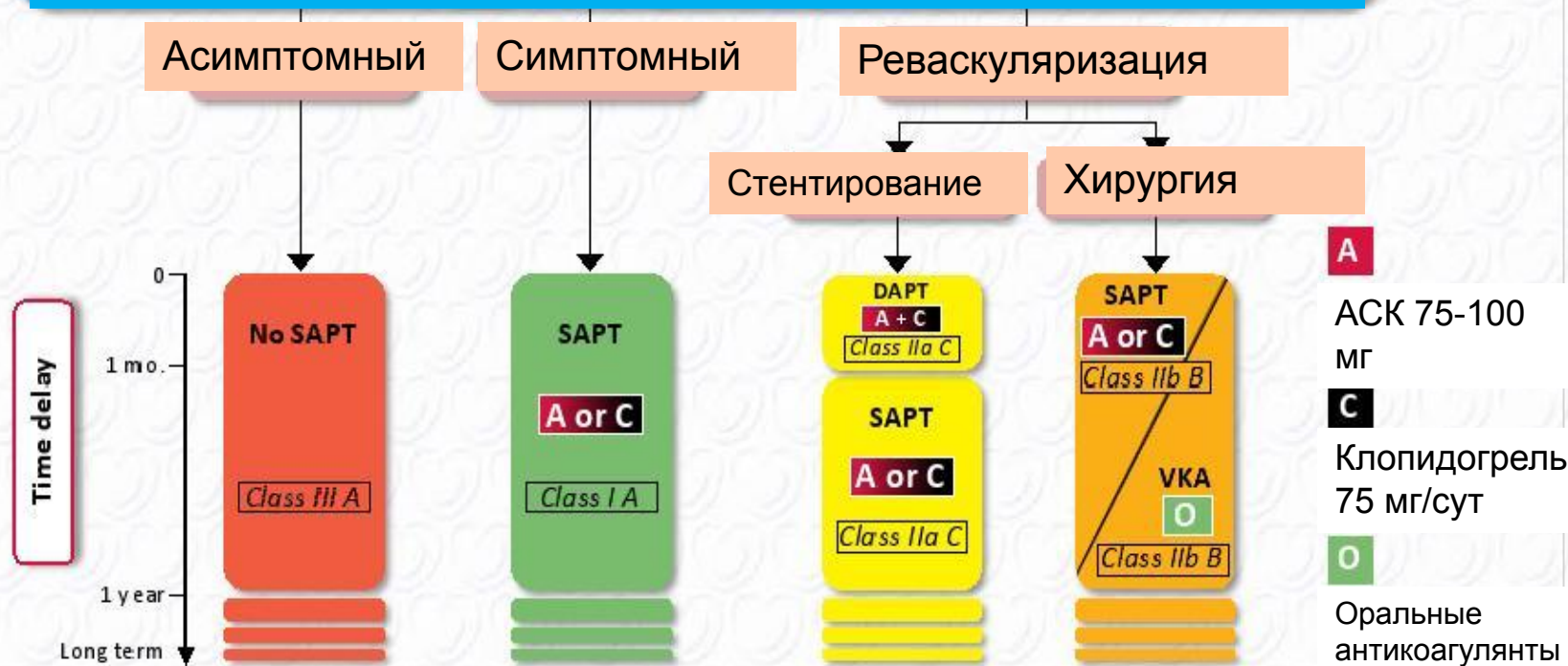
I	A	Antiplatelet therapy with aspirin alone (range 75–325 mg per day) or clopidogrel alone (75 mg per day) is recommended to reduce MI, stroke, and vascular death in patients with symptomatic PAD (121-124).
IIa	C-EO	In asymptomatic patients with PAD (ABI $\leq 0.90$ ), antiplatelet therapy is reasonable to reduce the risk of MI, stroke, or vascular death.
IIb	B-R	In asymptomatic patients with borderline ABI (0.91–0.99), the usefulness of antiplatelet therapy to reduce the risk of MI, stroke, or vascular death is uncertain (67, 68, 121, 124).

## Симптоматический атеросклероз

- АСК 75-325 мг – 1А
- Клопидогрел 75 мг – 1А
- АСК + клопидогрел – после реваскуляризации
- Клопидогрел может рассматриваться как предпочтительный вариант терапии - IIbV

# Антитромботическая терапия у больных с атеросклерозом нижних конечностей

## Ведение больных, не требующих терапии антикоагулянтами



2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)

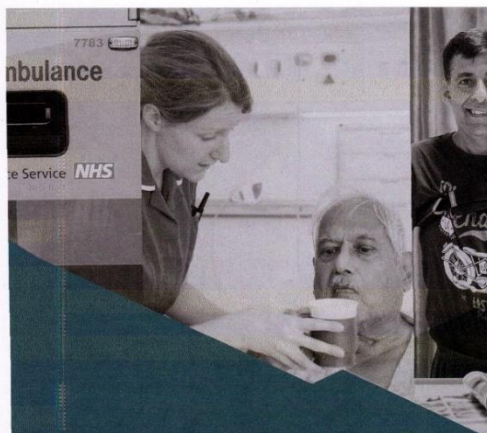
# Каротидный стеноз: антитромбоцитарная терапия

## Каротидный стеноз

	Бессимптомный	Стентирование	Открытая операция
месяц	Монотерапия А или К	А + К	А или К
ц		А или К	
год	Класс IIa C	Класс Ia	Класс Ia
д			

Решение о назначении антиагрегантов при стенозах <50% принимать с учетом риска кровотечений

# Вторичная профилактика инсульта: в новых рекомендациях Клопидогрел – на первой линии



## National clinical guideline for stroke

Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party

Fifth Edition 2016

### 5.6.1.1 Recommendations

- A For long-term vascular prevention in people with ischaemic stroke or TIA without paroxysmal or permanent atrial fibrillation:
- clopidogrel 75mg daily should be the standard antithrombotic treatment;
  - aspirin 75 mg daily with modified-release dipyridamole 200 mg twice daily should be used for those who are unable to tolerate clopidogrel;
  - aspirin 75mg daily should be used if both clopidogrel and modified-release dipyridamole are contraindicated or not tolerated;
  - modified-release dipyridamole 200 mg twice daily should be used if both clopidogrel and aspirin are contraindicated or not tolerated.
- The combination of aspirin and clopidogrel is not recommended unless there is another indication e.g. acute coronary syndrome, recent coronary stent.
- B People with ischaemic stroke with haemorrhagic transformation should be treated with long-term antiplatelet therapy unless the clinician considers that the risks outweigh the benefits.

# АССР, 2012, ESC 2017 : атеросклероз БЦА

## Бессимптомный атеросклероз

- При бессимптомном стенозе БЦА более 50% в случае отсутствия факторов высокого геморрагического риска показан прием АСК IIaC

## Перенесенный НМК/ТИА

- АСК 75-100 мг – 1A
- Клопидогрел 75 мг – 1A
- АСК 50мг+Дипиридамол МВ 400 мг – 1A  
(вызывает синдром обкрадывания при ИБС)

# ДААТ: АСК в сочетании с одним из трех блокаторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел)

- 1. Любой тип острого коронарного синдрома при любой тактике ведения**
- 2. Плановые реваскуляризации**
- 3. ОНМК/ТИА** (АСК+клопидогрел после ТИА или ИИ, связанных с грубым стенозом крупных внутримозговых артерий (70-99%) на 3 месяца)
4. Имплантация окклюдера в УЛП при невозможности назначить антикоагулянты
5. Чрескожное протезирование АК (при отсутствии дополнительных показаний к АК)
6. Пациенты с фибрилляцией предсердий в случае ОТКАЗА принимать антикоагулянты



COR

LOE

RECOMMENDATION

I

B-NR

Пациентам, получающим ДААТ, рекомендуется дневная доза АСК 81 мг (диапазон 75-100 мг), АСС/АНА, 2016)

## Последняя версия американских рекомендаций (2016):

В составе ДААТ целесообразно использовать низкую дозу АСК, в США из минимальных доз доступна доза 81 мг

В РФ и ЕС - доступна дозировка 75 мг

- Campbell CI et al. JAMA. 2007;297(18):2018-2024

Доза АСК 100 мг и более не демонстрирует доказанной большей эффективности...Дневные **дозы АСК 75-81 мг** могут быть оптимальными по профилю эффективности и безопасности у больных длительно принимающих АСК, **особенно в составе двойной антитромбоцитарной терапии**

- Steinhubl SR et al. Ann Intern Med. 2009;150(6):379-386.

# Блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов в составе ДААТ: итоги 2017

## Выбор второго компонента ДААТ:

- Изученность в различных ситуациях
- Баланс эффективности и безопасности
- Доступность препарата

## Изучены и разрешены к применению:

- ОКС – тикагрелор/прасугрел, клопидогрел
- Плановое стентирование – клопидогрел (тикагрелор)
- Плановое КШ – клопидогрел (тикагрелор)
- ОНМК/ТИА – клопидогрел

# CHANCE: АСПИРИН + КЛОПИДОГРЕЛ ПРОТИВ АСПИРИНА (МАЛЫЙ ИИ ИЛИ ТИА)

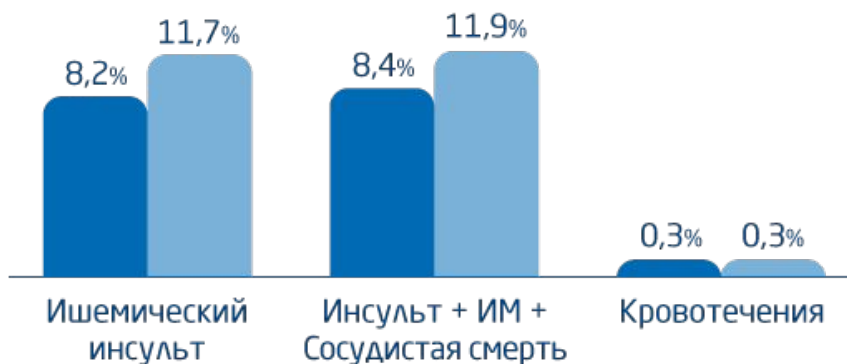
медиана начала лечения – 13 часов после появления первых симптомов ОНМК

I гр.  
n=2584

Клопидогрел 75 мг  
в сутки (первый приём 600 мг) 90 дней  
АСК 75–300 мг 21 день

II гр.  
n=2586

АСК 75 – 300 мг  
в сутки



Снижение  
риска  
повторных  
ИИ или ТИА  
**32%**

## Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

**Больные, перенесшие ТИА или ИИ, связанный с грубым стенозом крупных внутримозговых артерий (70-99%) должны получать АСК + Клопидогрел (75мг в сутки) до 90 дней**

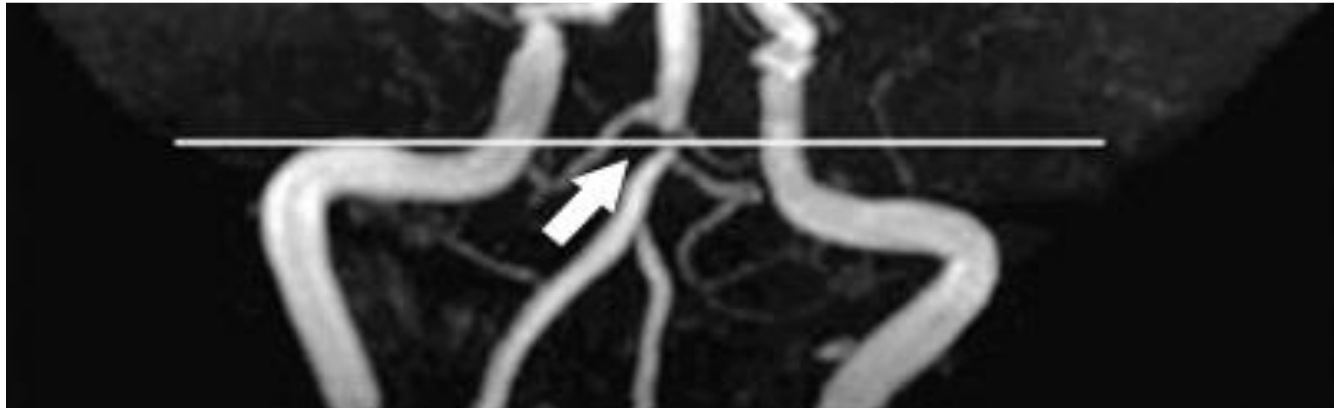
**Класс II b  
Уровень C**

**Новая  
рекомендац  
ия**

Больные, перенесшие ТИА или ИИ, связанный со стенозом крупных внутримозговых артерий (50-99%) могут получать **Клопидогрел** 75 мг в сутки или **АСК + Дипиридабол** или **Цилостазол**

Класс II b  
Уровень C

Новая  
рекомендация



# Плановое стентирование – предпочтение клопидогрел, но если есть подозрение на резистентность/высокий тромботический риск – тикагрелор/прасугрел (ESC, 2017)

of Cardiology

## Recommendations

Клопидогрел (600 мг нагрузочная доза, затем 75 мг ежедневно) в сочетании с АСК рекомендуется пациентам после планового стентирования. Тикагрелор или прасугрел в данной ситуации предпочтительнее клопидогрела в данной ситуации при высоком тромботическом риске.

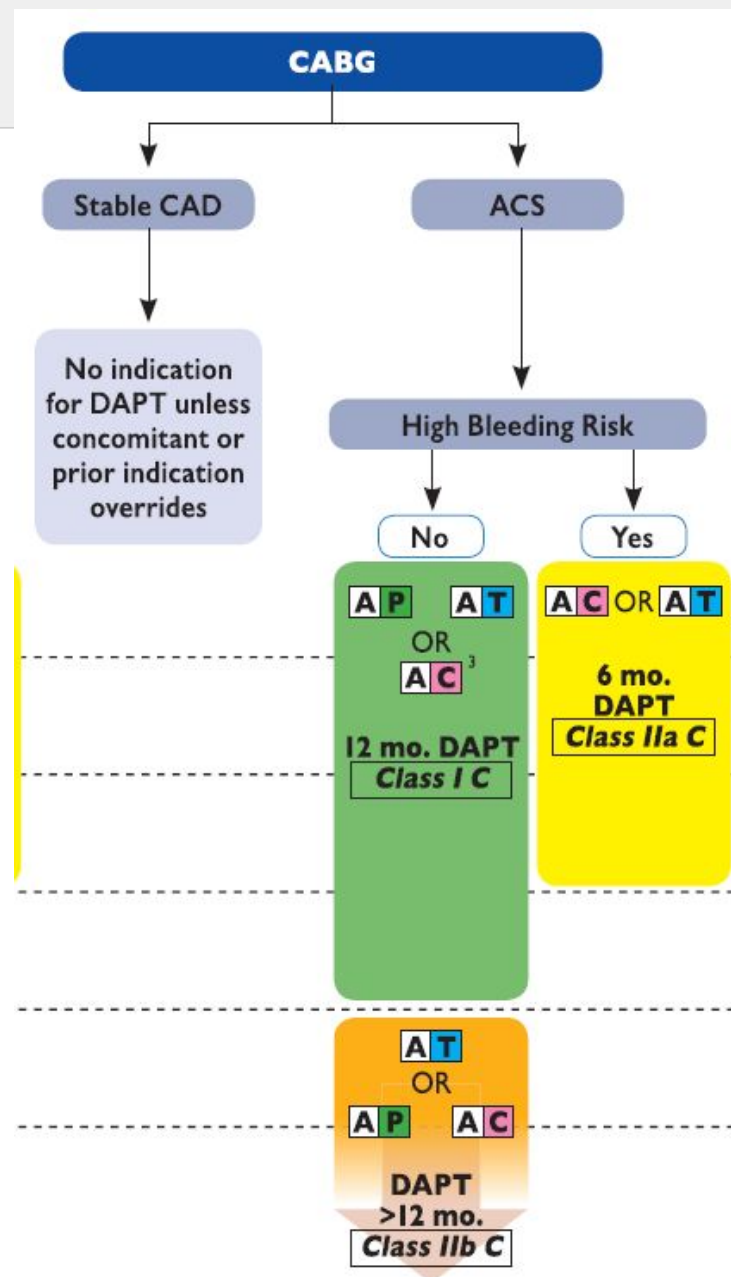
Тикагрелор или прасугрел в сочетании с АСК предпочтительнее клопидогрела у некоторых пациентов с высоким тромботическим риском, резистентность к клопидогрелу.

Высокий тромботический риск:

- Тромбоз стента на ААТ
- Многососудистое поражение (особенно при СД)
- СКФ менее 60
- Имплантация 3 и более стентов/лечение 3 и более сосудов
- Бифуркационный стеноз с имплантацией 2 стентов
- Общая длина стентов более 60 мм
- Стентирование «последней» КА
- Тотальные хронические окклюзии

# Плановое коронарное шунтирование: выбор ингибитора P2Y12

- Стабильная ИБС+коронарное шунтирование – **АСК+клопидогрел на 12 мес** – IIb (АСС/АНА, 2016)
- АСК+тикагрелор (исследование DАСАВ, n=500, венозные шунты – большая эффективность без потери безопасности)
- Получены данные, что ДААТ может снижать риск тромбоза венозных (но не артериальных) шунтов
- Использование тикагрелора/прасугрела сопровождается повышением геморрагического риска (и эффективности)



# ДААТ: Выбор ингибитора P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> при ОКС



**Не использовать клопидогрел в составе ДААТ, если есть возможность назначить тикагрелор (180 мг нагрузка, затем 90 мг 2 р/д) или прасугрел (60 мг, затем 10 мг 1 р/д)**

**Клопидогрел 600 мг (300 мг если нет ЧКВ), затем по**

# Прасугрел (превзошел клопидогрел – TRITON-TIMI38)

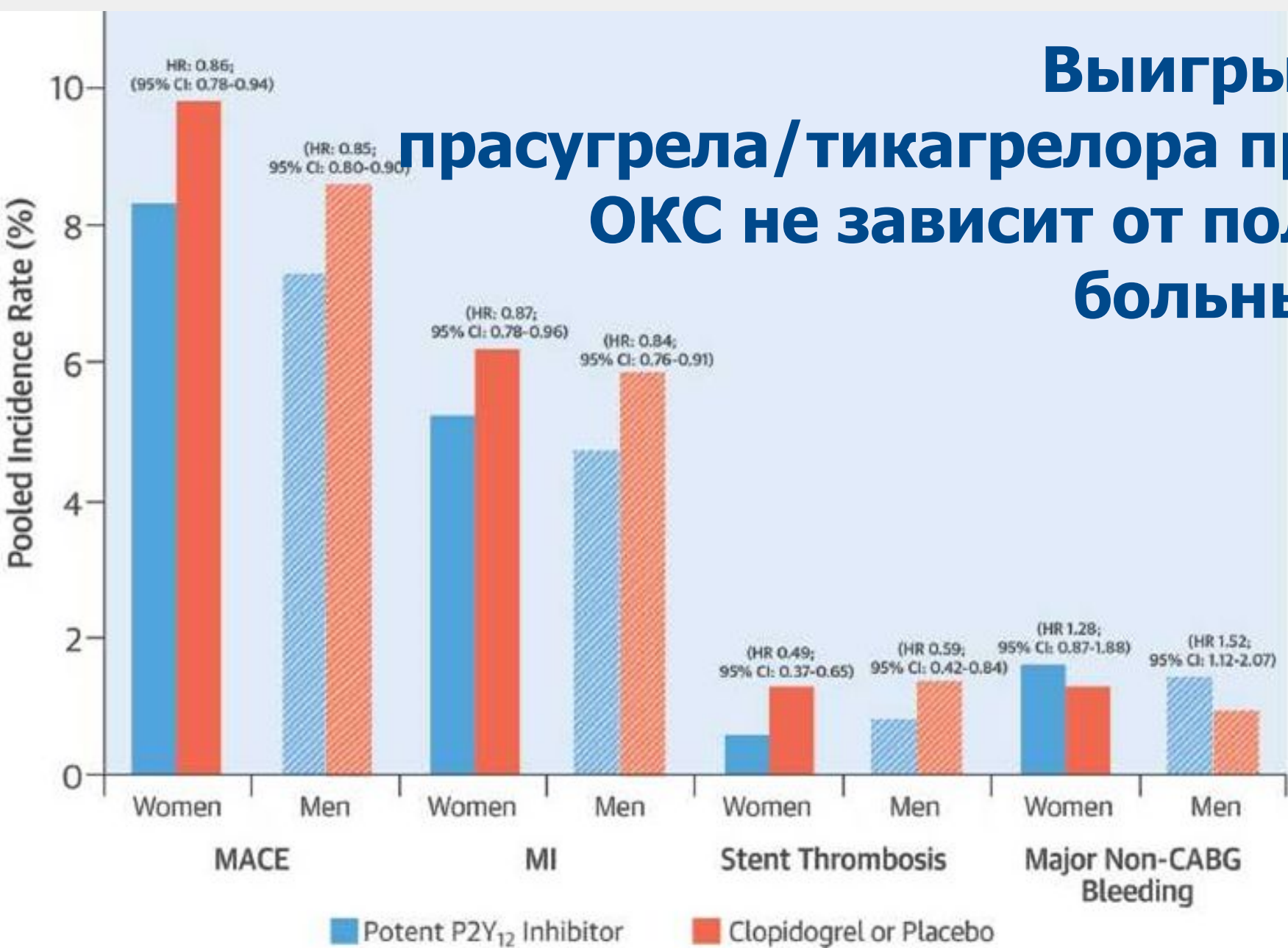
- **Только при проведении первичного ЧКВ (ОКС с ↑ и без ↑ ST)**
- **Не изучен у стабильных больных**
- **Выше риск кровотечений**
- Запрещен у больных с инсультом в анамнезе (ТИА/ишемическим/геморрагическим)
- Не изучена безопасность у лиц старше 75 лет, с массой тела менее 60 кг

# Тикагрелор (превзошел клопидогрел - PLATO)

- **При любой стратегии лечения ОКС (кроме больных с ОКС бп ST низкого риска)**
- **Не изучен у стабильных больных**
- **Выше риск кровотечений не связанных с КШ**
- Запрещен у больных с геморрагическим инсультом в анамнезе
- с осторожностью при СССУ, с АВ-блокадах II/III степени; обмороках, связанных с брадикардией без ПЭКС
- Может вызывать одышку



# Выигрыш прасугрела/тикагрелора при ОКС не зависит от пола больных



Potent P2Y<sub>12</sub> Inhibitors in Men Versus Women **A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Trials**  
Emily S. Lau, MD; Eugene Braunwald, MD; Sabina A. Murphy et al J Am Coll Cardiol. 2017;69(12):1549-1559.

# ОКС без подъема ST (ESC, 2017)

## Больные умеренного/высокого риска

### **ВЫБРАТЬ ТИКАГРЕЛОР - 1В**

Независимо от тактики (консервативная/ЧКВ) и приема клопидогрела

- При отсутствии противопоказаний (ВЧК в анамнезе, тяжелая печеночная недостаточность, прием кетоконазола, кларитромицина, нефазодона, ритонавира и атазанавира)
- с осторожностью при СССУ без кардиостимулятора, с АВ-блокадой II или III степени; обмороках, связанных с брадикардией

### **ВЫБРАТЬ ПРАСУГРЕЛ - 1В**

Если выполнено первичное ЧКВ и не получал клопидогрел

- При отсутствии противопоказаний (возраст старше 75 лет, масса тела менее 60 кг, ТИА/ИИ/ВЧК в анамнезе)

## Больные низкого риска – **ВЫБРАТЬ КЛОПИДОГРЕЛ**

# ОКС с подъемом ST

- Тромболизис/фармакоинвазивный подход – **КЛОПИДОГРЕЛ** (300 мг, старше 75 лет 75 мг) **IA**
- Первичное ЧКВ/без реперфузии – **ТИКАГРЕЛОР (нет противопоказаний)** - **IB**
- Первичное ЧКВ – **ПРАСУГРЕЛ (нет противопоказаний)** - **IB**
- **Перевод с клопидогрела (у пациентов с ОКС после тромболизиса/первоначально ошибочной стратегией) на тикагрелор должен быть осуществлен до выписки пациента из стационара (при отсутствии противопоказаний) – IB**

# Правила перехода: клопидогрел/тикагрелор

- **Переход с клопидогрела на тикагрелор:**
- **В ситуациях высокого тромботического риска – дать нагрузочную дозу (180 мг тикагрелора)**
- **У пациентов низкого тромботического риска – переход без нагрузочной дозы (вместо очередной дозы клопидогрел – дать 90 мг тикагрелора)**

- **Переход с тикагрелора на клопидогрел:**
- **Желательно переходить через нагрузочную дозу клопидогрела – дать 300 мг вместо очередной дозы тикагрелора**

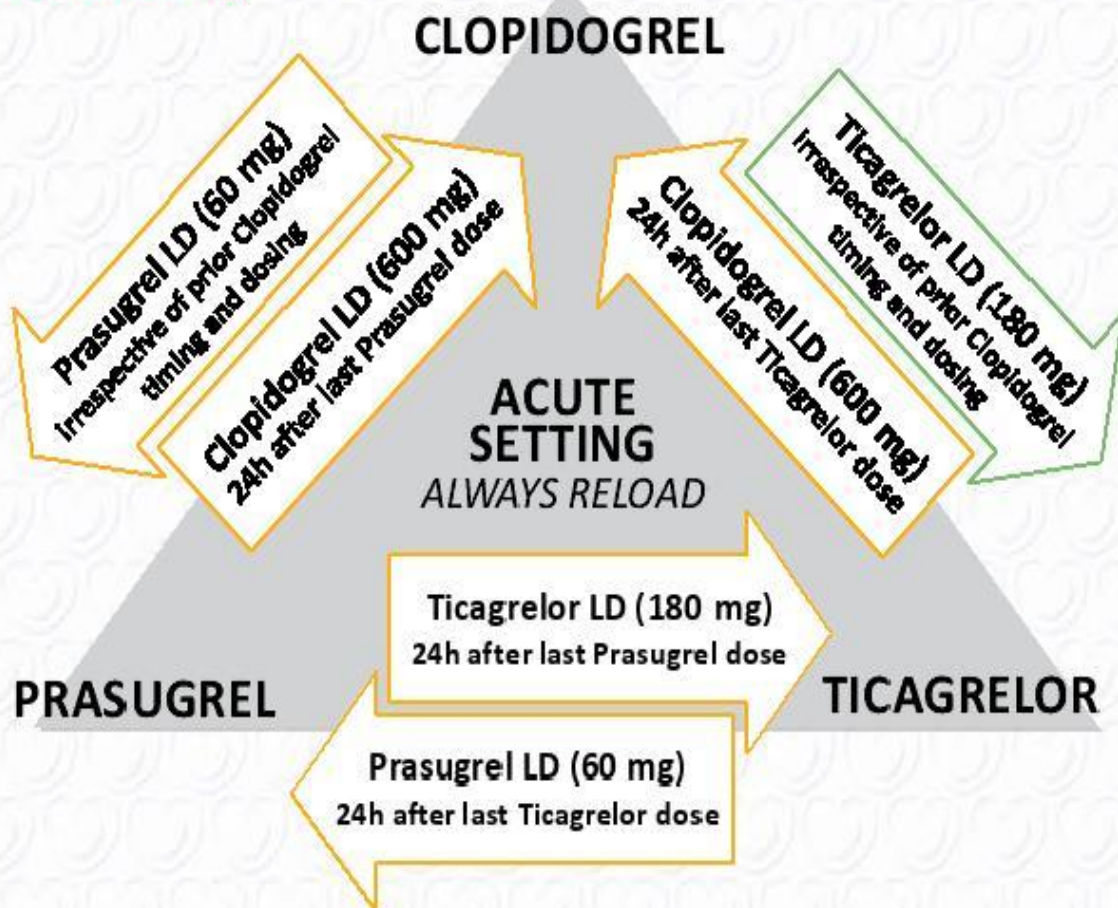
Clopidogrel start-up, %

Clopidogrel in hospital before randomisation

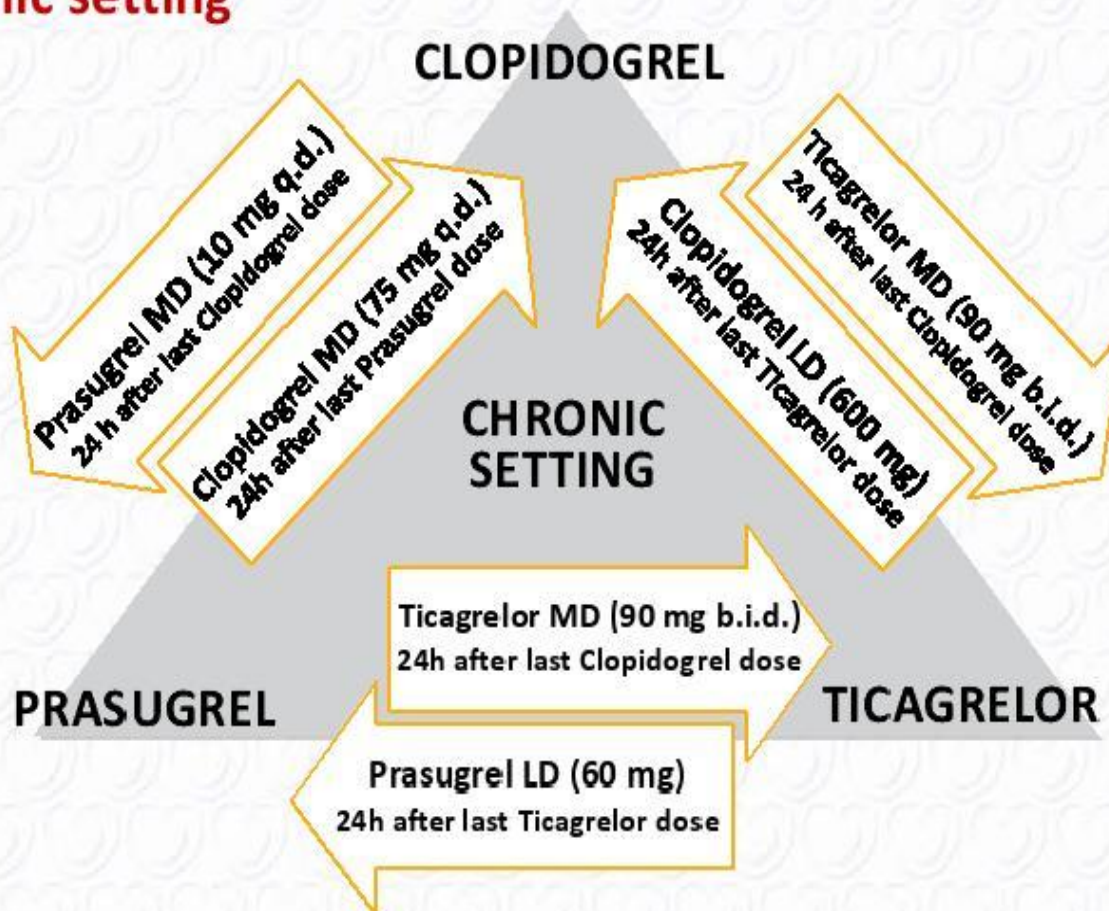
46.0

46.1

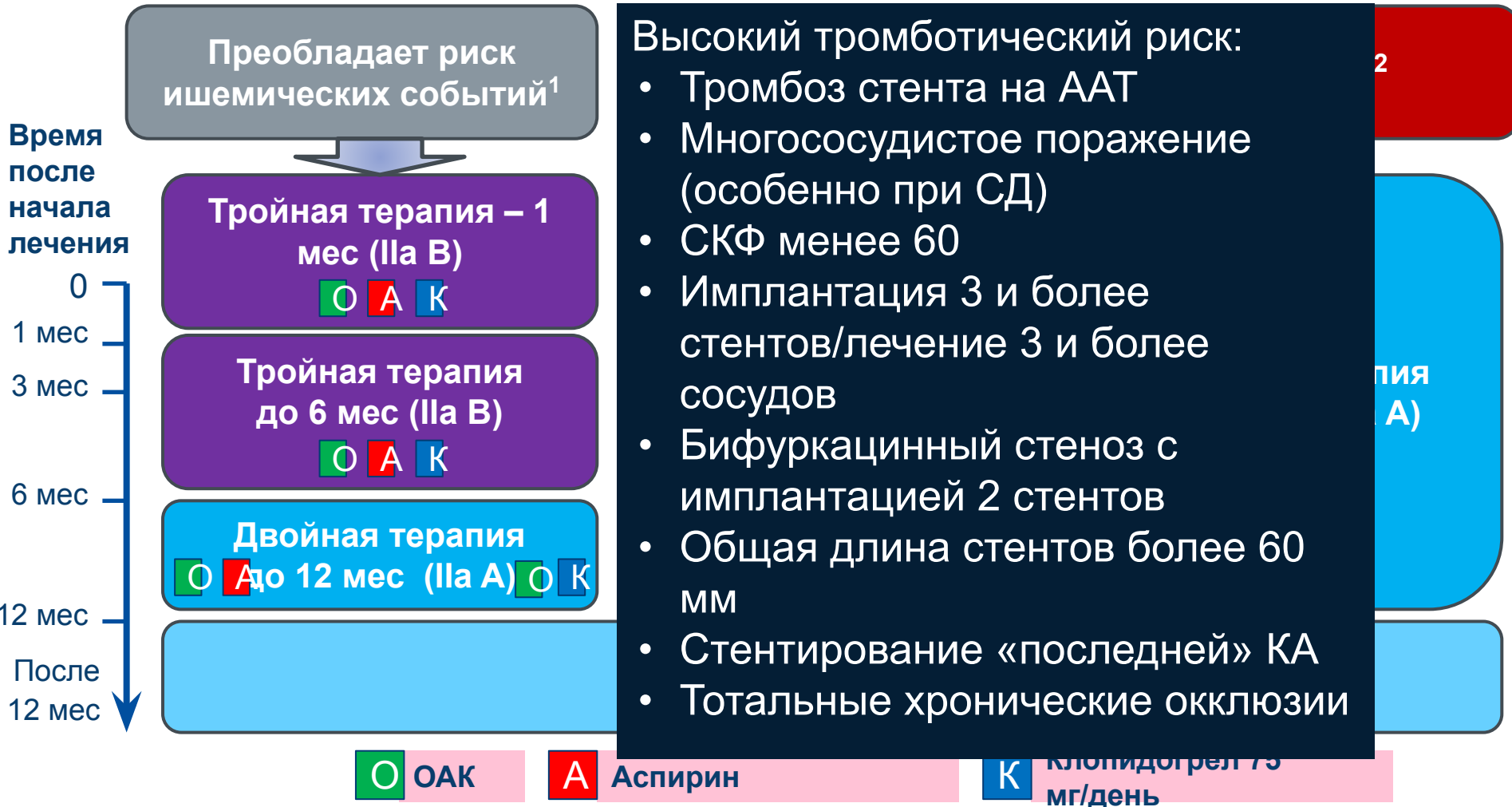
# Algorithm for switching between oral P2Y<sub>12</sub> inhibitors in the acute setting



# Algorithm for switching between oral P2Y<sub>12</sub> inhibitors in the chronic setting



# Антитромботическая терапия после ЧКВ у пациентов, имеющих показания к терапии оральными антикоагулянтами. Рекомендации ESC 2017



1. Высокий риск ишемических событий может определяться ОКС, анатомическими или связанными с процедурой факторами, которые могут повышать риск развития инфаркта миокарда

2. Риск кровотечения следует оценивать по 1093 или ABC

# Кому не желательно проводить стентирование при показаниях для антикоагулянта (2017)

- Малая ожидаемая продолжительность жизни
- неизлеченное онкозаболевание
- Предположительно плохая приверженность к лечению
- Снижение интеллекта
- Терминальная почечная недостаточность
- Очень пожилой возраст
- Предшествующие тяжелые кровотечения или геморрагический инсульт
- Алкоголизм
- Анемия
- Анамнез значимых кровотечений на двойной терапии



# Выбор ингибитора P2Y<sub>12</sub>

- **Клопидогрел** – первая линия
- Другие ингибиторы запрещены рекомендациями, но...
- Тикагрелор или прасугрел должны быть четко обоснованы (доказанная резистентность к клопидогрелу? тромбоз стента на клопидогреле?)
- Если **ОБОСНОВАНЫ** тикагрелор/прасугрел – убрать АСК

# Реальная клиническая практика ведения пациентов с ОКС в Вашингтоне

## ПРЕПАРАТ ВЫБОРА – КЛОПИДОГРЕЛ



### Прием ингибитора P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов при выписке



### Замена препарата в сроки от 6 до 12 месяцев



Результаты регистра ( n=3651 больных) 2010–2016 год

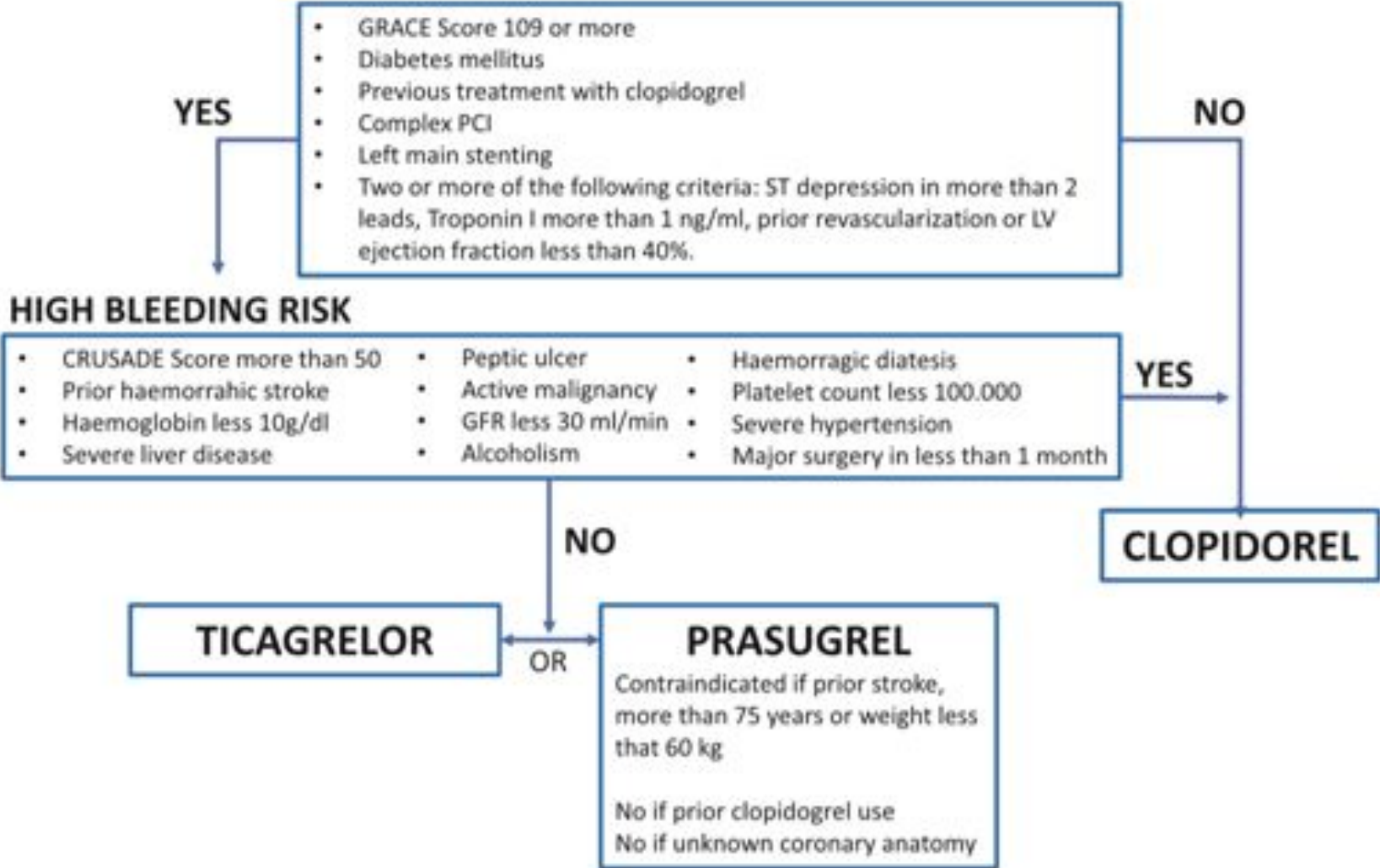
- ✓ в 74% случаев препаратом выбора в стационаре является клопидогрел
- ✓ в 13,8% - тикагрелор
- в 12% случаев после госпитализации пациентам производят замену терапии
- в 70% – это перевод пациента с тикагрелора на клопидогрел
- увеличения риска событий при переводе не отмечено

Buchanan K., et al.. JACC 2017;69(11):1019.

# Нерешенные вопросы выбора ингибитора P2Y12

## DAPT Hospital Algorithm by Berenguer-Jofresa et al.

### Non ST-segment elevated myocardial infarction



# Шкала оценки риска кровотечений CRUSADE

Исходный гематокрит %	
< 31	9
31 - 33,9	7
34 - 36,9	3
37 - 39,9	2
≤ 40	0
СКФ	
≤ 15	39
> 15 – 30	35
> 30- 60	28
> 60 – 90	17
> 90- 120	7
> 120	0

заболевания сосудов	
Нет	0
да	6
Сахарный диабет	
Нет	0
Да	6
Сист АД	
≤ 90	10
91 – 100	8
101 – 120	5
121 – 180	1
181 – 200	3
> 201	5

ЧСС	
≤ 70	0
71 – 80	1
81 - 90	3
91 - 100	6
101 - 110	8
111 - 120	10
≥ 121	11
Пол	
Мужской	0
женский	8
ХСН	
Нет	0
да	7

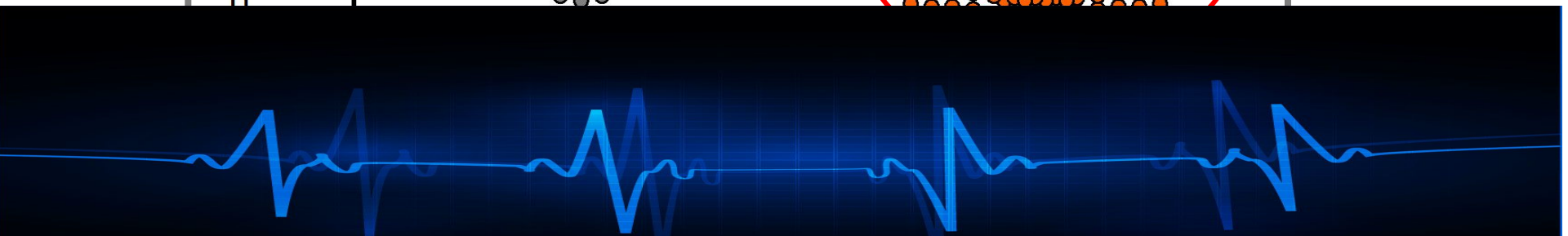
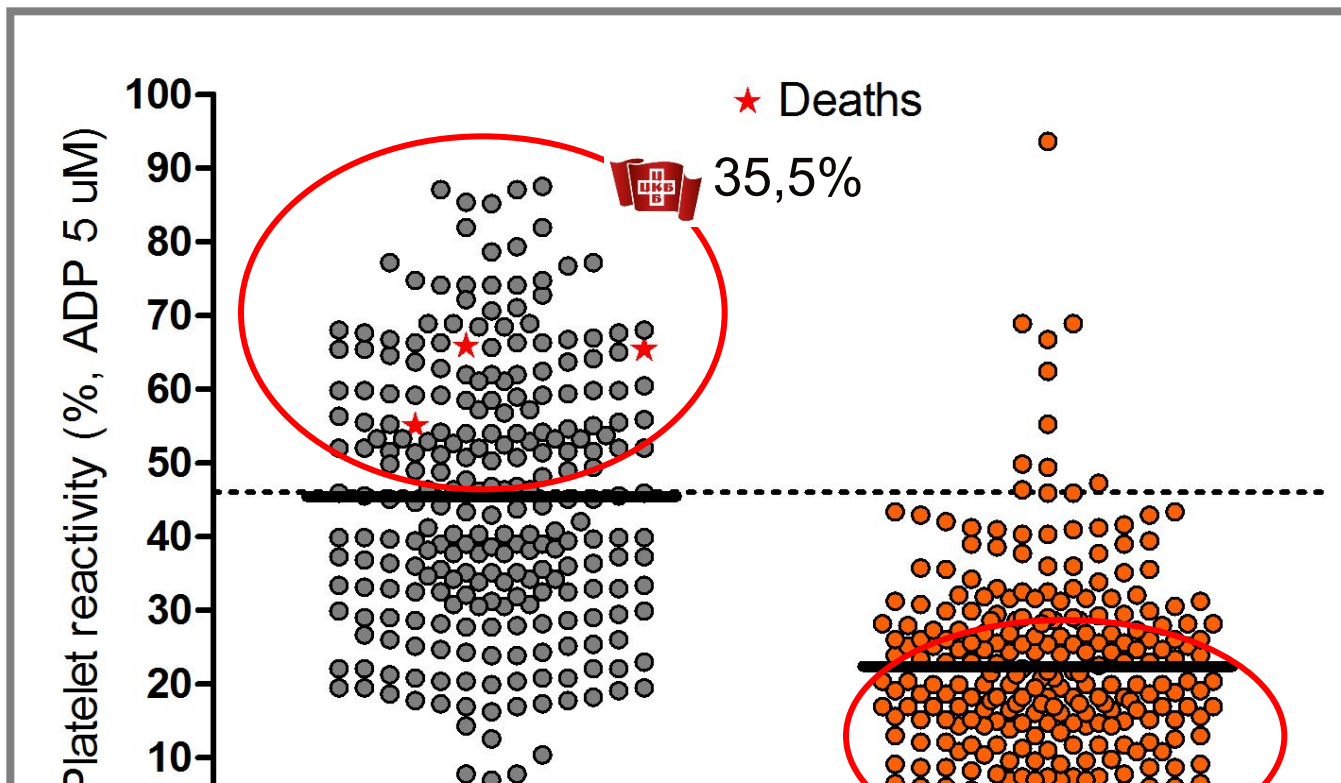
# Частота кровотечений при разных уровнях риска по шкалу CRUSADE

Оценка риска	N	Диапазон	Крово- течения
Очень низкий	19,486	1 - 20	3.1%
Низкий	12,545	21 – 30	5.5%
Средний	11,530	31 – 40	8.6%
Высокий	10,961	41 – 50	11.9%
Очень высокий	15,210	51 - 91	19.5%

# Нерешенные вопросы выбора ингибитора P2Y12

Кардиорегистр ОКС 01/01/13-01/01/15

Высокая и низкая остаточная активность тромбоцитов в московской популяции



# Тестирование на резистентность к клопидогрелу?



1. Тестирование рутинно не рекомендуется, но может быть целесообразно в некоторых случаях – IIbV (2011/2015)
- 2. Тестирование для выбора ингибитора P2Y<sub>12</sub> при ОКС не обсуждается в связи с нецелесообразностью (2017). А что делать, если тикагрелор недоступен?**
- 3. Указано, что при плановых ЧКВ,**

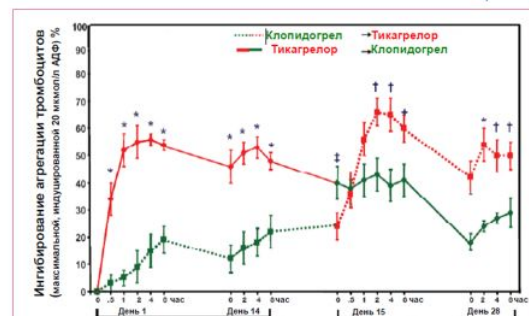
# PLATO: сравнение тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ОКС при наличии полиморфизмов CYP2C19 (общая исследуемая популяция)



## Результаты исследования RESPOND: тикагрелор у больных, резистентных к клопидогрелу

Guebel PA et al. Circulation, 2010; 121:1188

Расчётные значения частоты событий первичной конечной точки по Kaplan-Meier (времени до С-С смерти, ИМ или инсульта) в зависимости от наличия аллеля CYP2C19, приводящего к утрате функции (LOF)

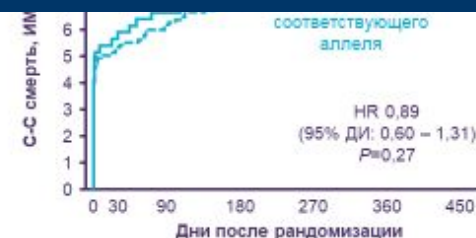


Клопидогрел 600 мг/75 мг  
Тикагрелор 180 мг/90 мг 2 р/д

**Использовать клопидогрел, если доказано отсутствие резистентности: генетический тест (отсутствие аллелей \*2 и \*3) или оценка агрегации???**



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6
LOF-alternative	68	59	55	52	48	46	41
LOF-clopidogrel	58	37	32	29	26	24	22
Non-LOF	286	214	191	180	166	152	143
Total	412	310	278	261	240	222	206



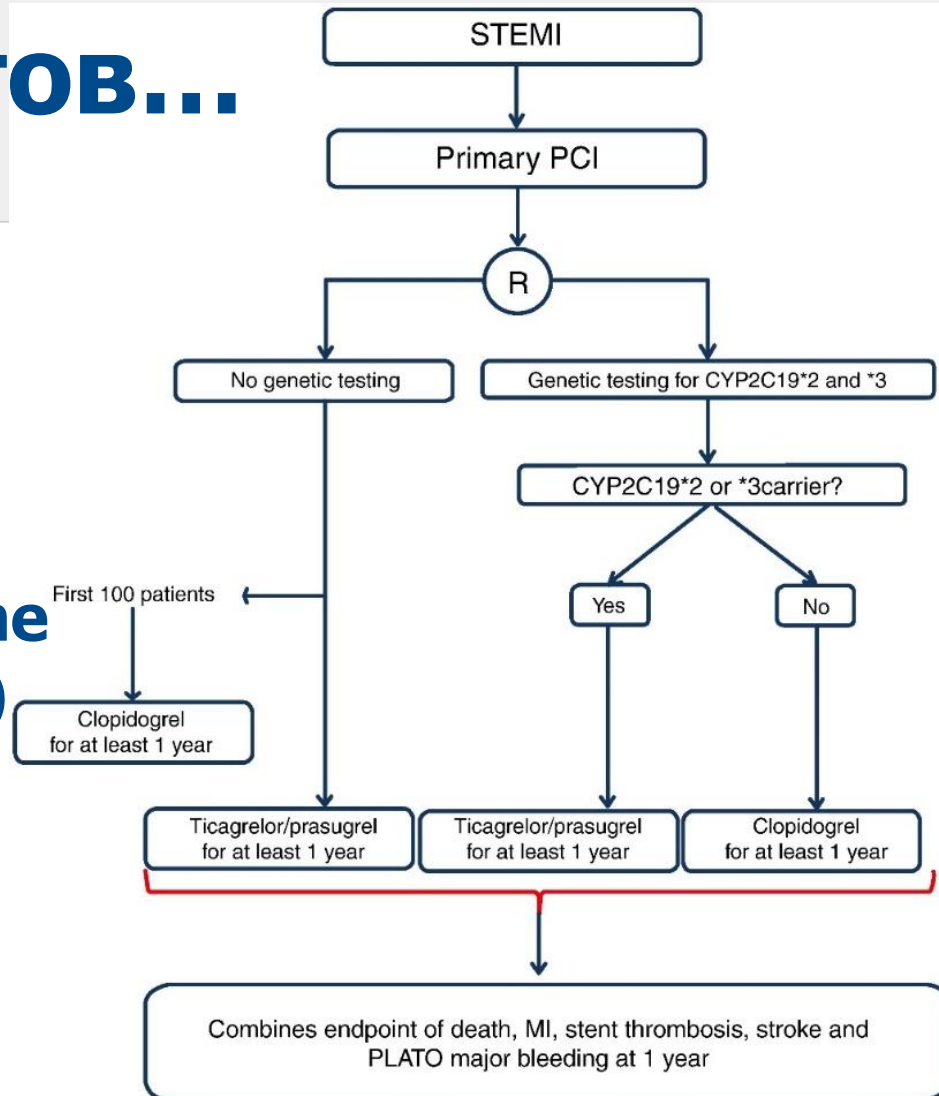
412 больных (80% ОКС) выполнено ЧКВ и генотипирование. 126 (31%) - носители аллелей с утратой функции, 68 (54%) из них перевели на альтернативную терапию

med 2009;380:354-362  
n 2009;119:2553-2560  
вание рисков), ДИ – доверительный интервал



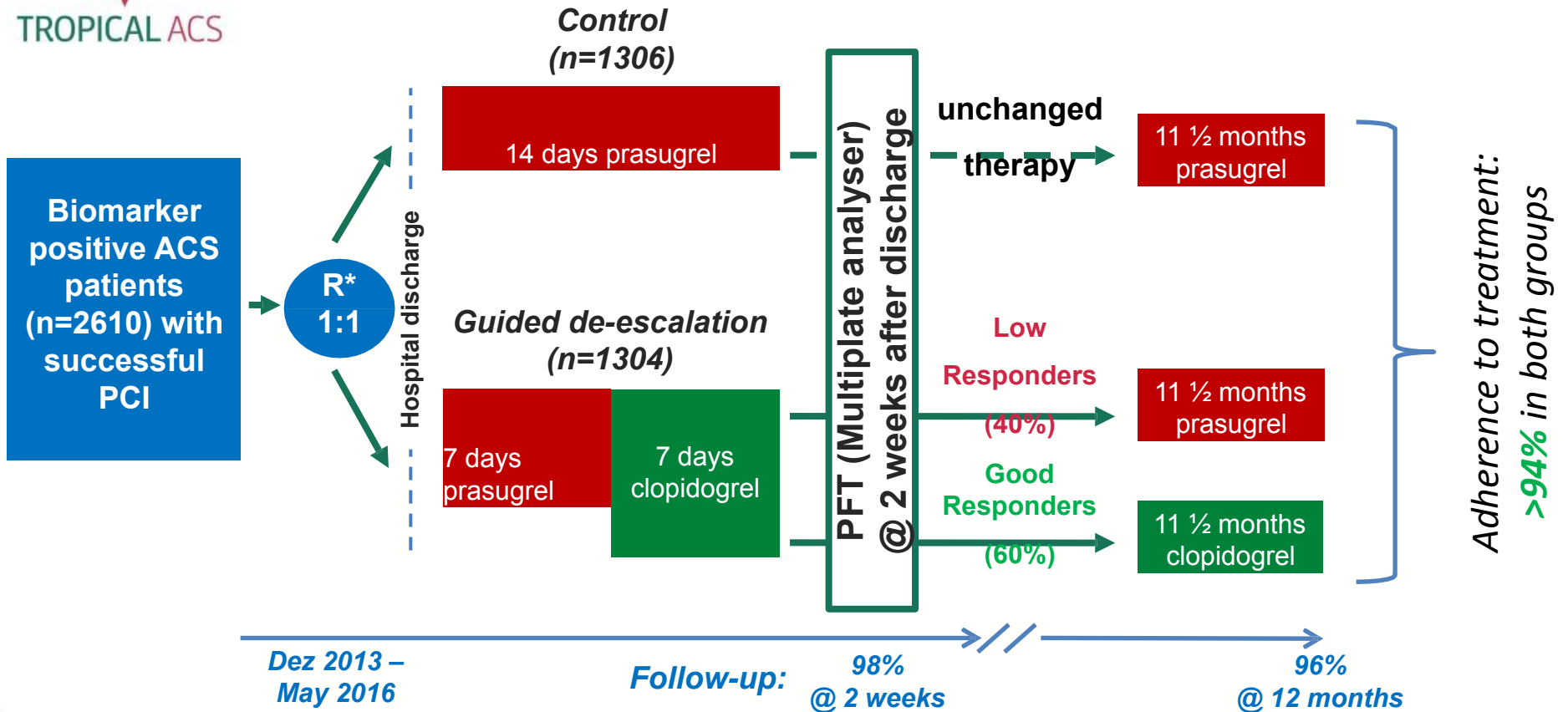
# Ждем результатов...

## CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients—Rationale and design of the Patient Outcome after primary PCI (POPular) Genetics study



Фармакоэкономика – стратегия по генотипированию (CYP2C19 аллели 2,3,17) у пациентов с ОКС (результат генотипирования в течение часа).

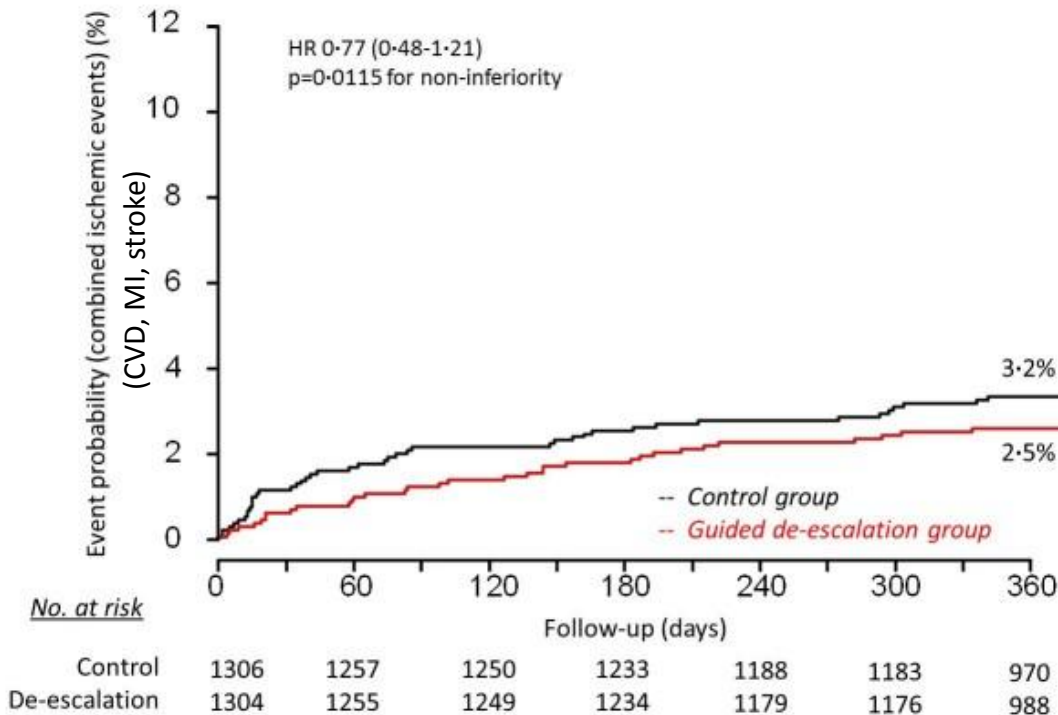
# Study patients & follow-up data





TROPICAL ACS

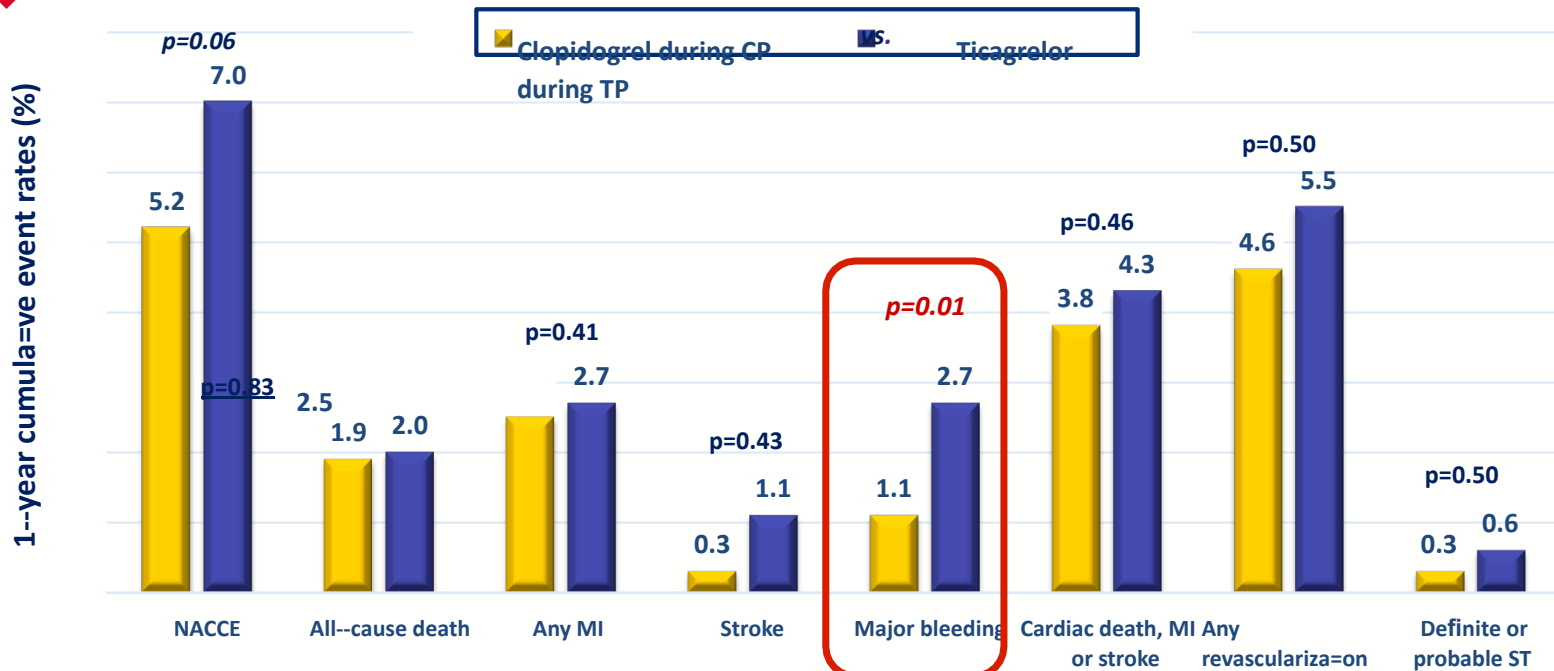
## Ischemic events at 12 months follow-up



- All-cause mortality: 12 events (1%) in control vs. 11 (1%) in guided de-escalation group, p=0.85
- Definite ST: 3 events (0.2%) in control vs. 2 (0.2%) in guided de-escalation group, p=0.66



## Sensitivity Analysis, Propensity Score Adjusted



Pts. on clopidogrel during CP (yellow) versus pts. on ticagrelor during TP (blue), at discharge or at time of in-hospital NACCE.  
 CP=clopidogrel period; MI=myocardial infarction; ST=stent thrombosis; TP=ticagrelor period.  
 P-values are propensity score-adjusted.

# TOPIC: «деэскалация» терапии через 1 месяц после ЧКВ экономит средства, предотвращает кровотечения!

- ОКС и ЧКВ (91% стенты с лекарственным покрытием)
- 323 пациентов – продолжили АСК+тикагрелор/прасугрел
- 323 пациентов – через месяц после ЧКВ переведены на АСК+клопидогрел
- Тромботические осложнения – не различались
- Достоверно меньше кровотечений - 14,9% (тикагрелор/прасугрел+АСК) и 4% (клопидогрел+АСК)

## Двойная антиагрегантная терапия: кому и как долго?

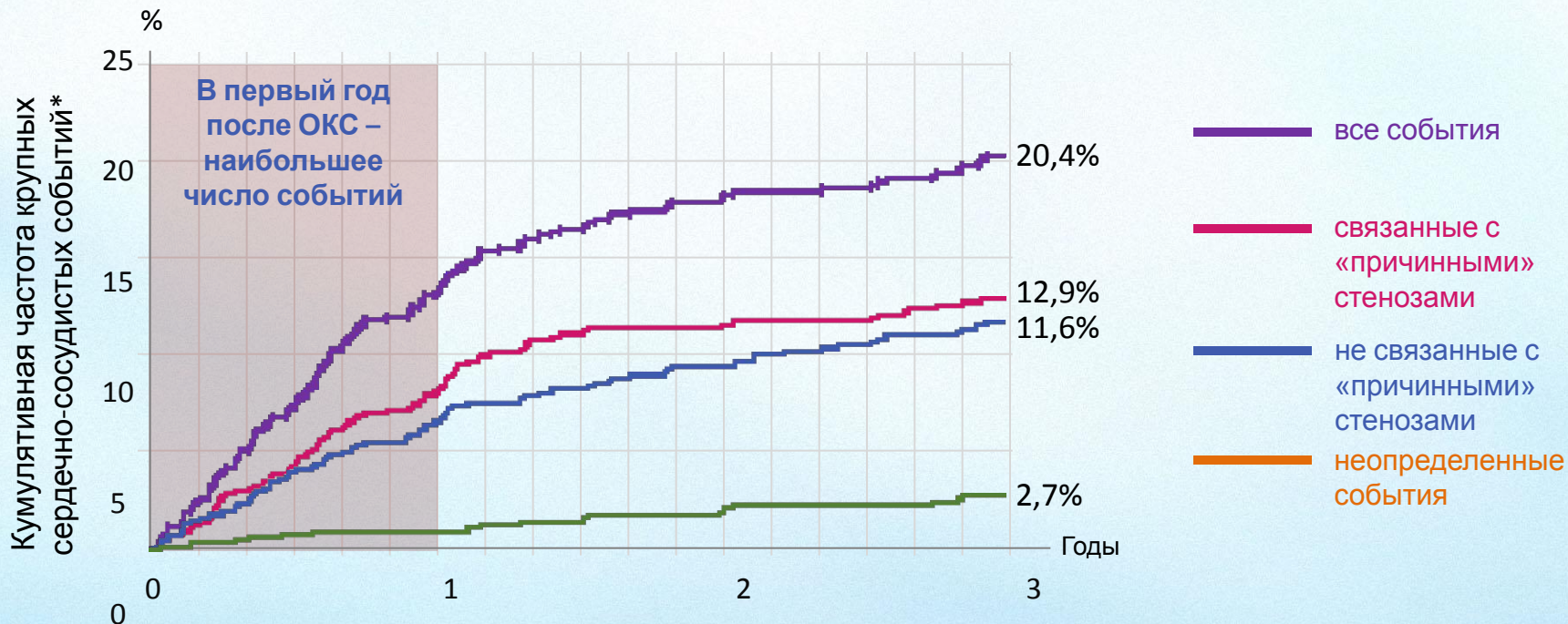
- НМК (малый ИИ)/ТИА на фоне атеросклероза БЦА (стеноз 70-99%) **АСК+клопидогрел на 3 мес**
- Стабильная ИБС+коронарное шунтирование – **АСК+клопидогрел на 12 мес** – IIb (АСС/АНА, 2016)

**ЧКВ плановое и экстренное – сроки определяются не типом стента, а рисками тромбоза/кровотечений**

- Стабильная ИБС+ЧКВ – **АСК+клопидогрел 6 мес (высокий геморрагический риск – 3(1) мес, высокий тромботический риск – до 30-36 мес)**
- ОКС любого типа (консервативная и инвазивная тактики) **АСК+тикагрелор/клопидогрел на 12 месяцев (высокий геморрагический риск 3-6 мес, высокий тромботический риск – 30-36 мес)**

# Риск сердечно-сосудистых событий после ОКС остается высоким, особенно в 1-й год, несмотря на проведение реваскуляризации<sup>1,2</sup>

## Исследование PROSPECT (пациенты с ОКС после успешного ЧКВ, n=697)<sup>1</sup>



## Исследование у 4858 пациентов с ОКС<sup>2</sup>

- У 1 из 4 пациентов после ОКС развивается ОИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть в течение 5 лет.
- Риск развития одного из этих событий наиболее высок в первый год – 34,8% общего числа событий.

\*Смерть от сердечных причин, остановка сердца, инфаркт миокарда или госпитализация из-за нестабильной стенокардии.

1. Stone GW et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis N Engl J Med 2011; 364: 226-35.

2. Abu-Assi E. et al. The risk of cardiovascular events after an acute coronary event remains high, especially during the first year, despite revascularization. Rev Esp Cardiol. 2016;69(1):11-18.

# OPTIMIZE: длительность ДААТ после стентирования (Зотаролимус): все случаи смерти, ИМ, НМК, тяжелые кровотечения



No. at risk	0	3	6	9	12
3M DAPT	1563	1520	1504	1468	1468
12M DAPT	1556	1514	1497	1466	1466

F Feres and coauthors for the OPTIMIZE Trial Investigators

Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents: The OPTIMIZE Randomized Trial

Published online October 31, 2013



# Рекомендованная длительность приема ДАТ после имплантации покрытых стентов – 2014

Рекомендация	Класс	Уровень
Назначение ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов на более короткий период 3-6 месяцев может рассматриваться после имплантации стентов с лекарственным покрытием у пациентов с предполагаемым высоким риском кровотечений	IIb	A
Назначение ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов в добавление к ацетилсалициловой кислоте по прошествии 1 года может быть рассмотрено после тщательной оценки ишемического риска и риска кровотечений	IIb	A

OPTIMIZE (n=3119, зотаролимуc-стенты) – прием ДАТ 3 месяца не уступает 12 месяцам (6% vs 5,8% событий) *Feres F et al. the OPTIMIZE randomized trial. JAMA. 2013;310:2510–22*

ARCTIC-Interruption (n=1259, покрытые стенты) – прием ДАТ 12 месяцев не уступает 17 месяцам (4% событий)

*The Lancet, Volume 384, Issue 9954, Pages 1577 - 1585, 1 November 2014*

ITALIC+ (n=2031, эверолимуc-стенты) – прием ДАТ 6 месяцев не уступает 12 месяцам у лиц чувствительных к аспирину (1.5 vs. 1.6% событий)

ISAR-SAFE (n=6000, покрытые стенты) – прием ДАТ 6 месяцев не уступает 12 месяцам (6% vs 5,8% событий)

*M Gilard, P Barragan, AAL Noryani, et al. JACC 2014 Nov 16  
Byrne R. et al. ISAR-SAFE study. Am Heart J. 2009;157:620–4*

# ДАРТ: 12 или 30 месяцев ДААТ (ЧКВ, покрытые стенты)

12 мес ДАТ+  
18 мес плацебо

АСК

30 мес ДААТ

n=9961

1,4%	Тромбоз стента	0,4%	P<0,001
5,9%	Повторные с-с события	4,3%	P<0,001
4,1%	Инфаркт миокарда	2,1%	P<0,001
1,5%	Общая смертность	2,0%	P=0,05
1,6%	Кровотечения	2,5%	P<0,001

**ДАТ – аспирин + клопидогрел или прасугрел**

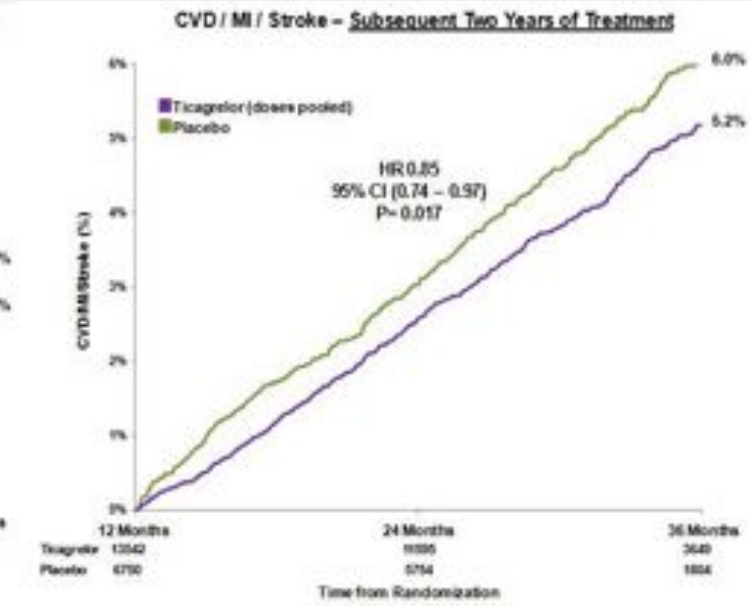
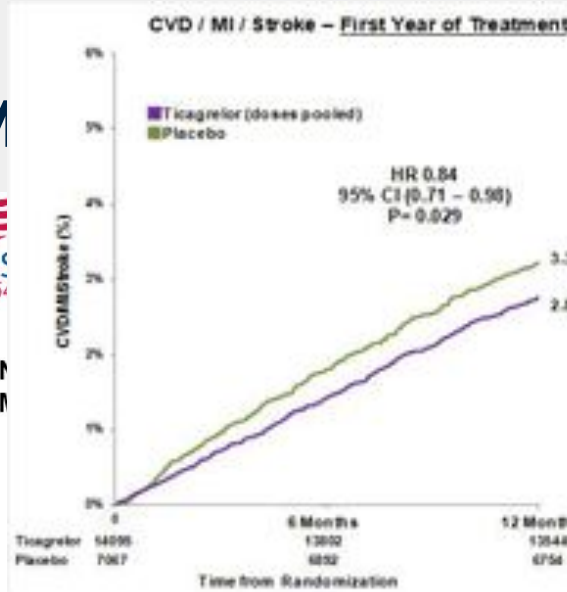
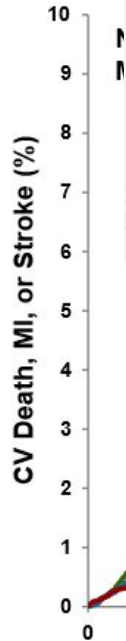
*Риск тромбоза стента и ИМ повышен в течение 3 месяцев после отмены ДАТ*

# PEGASUS-TIMI

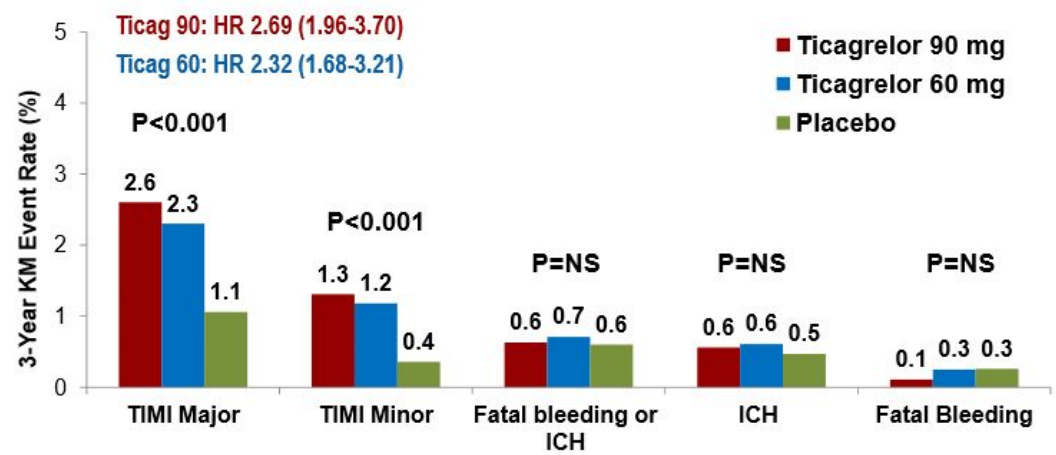


с-с смерть  
ИМ  
инсульт

События (в %)



## Bleeding



### Дизайн:

- ✓ Включены больные через 1-3 года
- ✓ Исключены нуждающиеся в приеме антикоагулянтов, имеющие геморинсульт в анамнезе, внутримозговые кровоизлияния в последние 6 мес,

14.5

Age (years)

65

White blood cells

6

Creatinine Clearance (ml)

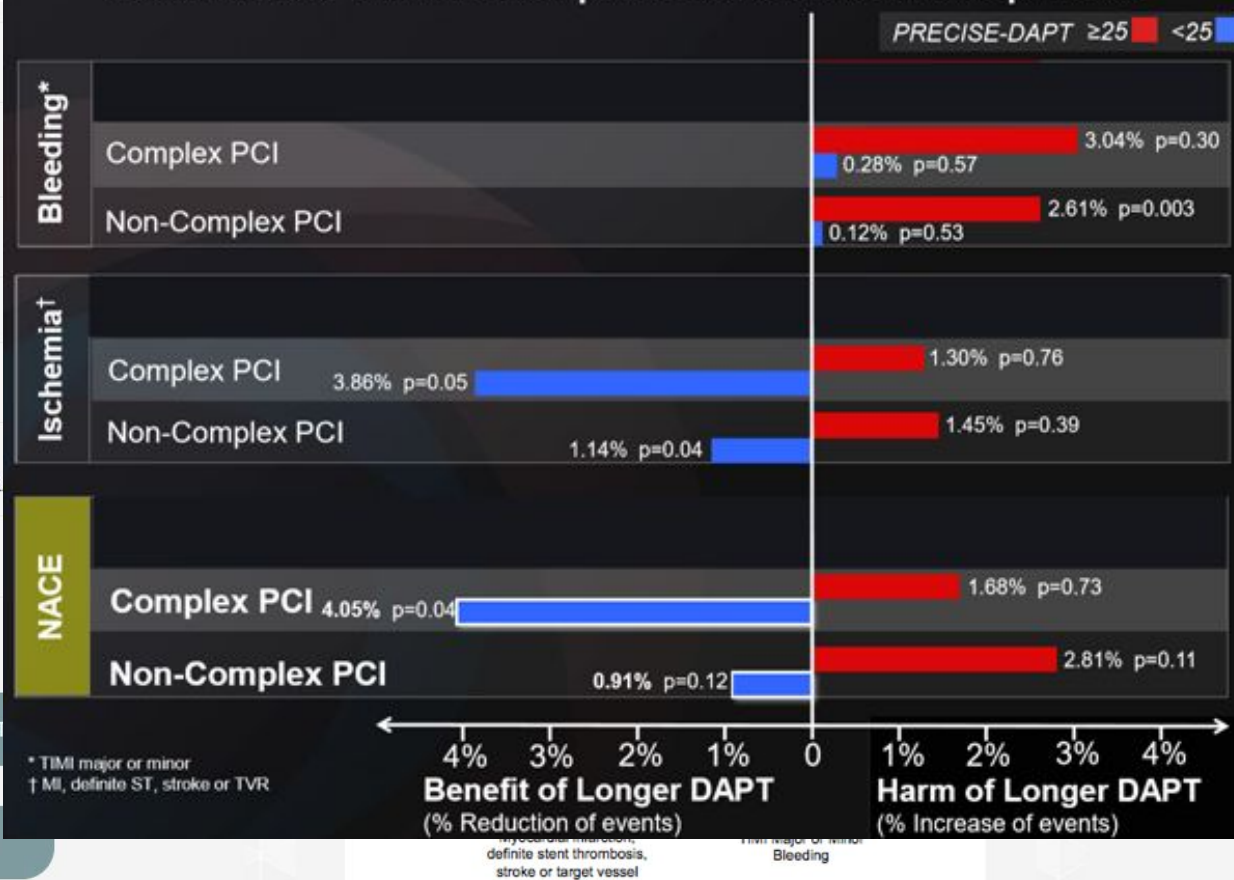
55

Prior Bleeding

CALCULATE

RESET

### Effect of long (12-24 mo.) vs. short (3-6 mo.) DAPT duration and PRECISE-DAPT score in the presence/absence of Complex PCI



ster of risk:  
 oderate  
 Calculated  
 18  
 ths risk of TIMI  
 or or minor  
 leeding  
 1.1%  
 ths risk of TIMI  
 or Bleeding  
 0.6%

**25 баллов и больше – увеличение числа кровотечений на фоне ДААТ 12-24 мес по сравнению с 3-6 мес (NNT 38) – использование ДААТ 6 мес (IIbA)**

Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389:1025-1034.

Predictors of Events <sup>a</sup>	Predictors of ischemic events		Predictors of bleeding events	
	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
Continued thienopyridine vs placebo	0.52 (0.42-0.65)	<.001	1.66 (1.26-2.19)	<.001
Myocardial infarction at presentation	1.65 (1.31-2.07)	<.001		
Prior PCI or prior myocardial infarction	1.79 (1.43-2.23)	<.001		
History of CHF or LVEF <30%	1.88 (1.35-2.62)	<.001		
Vein graft stent	1.75 (1.13-2.73)	.01		
Stent diameter <3 mm	1.61 (1.30-1.99)	<.001		
Paclitaxel-eluting stent	1.57 (1.26-1.97)	<.001		
Cigarette smoking	1.40 (1.11-1.76)	.01		
Diabetes mellitus	1.38 (1.10-1.72)	.01		
Age, per 10 y			1.54 (1.34-1.78)	<.001
Peripheral arterial disease	1.49 (1.05-2.13)	.03	2.16 (1.46-3.20)	<.001
Hypertension	1.37 (1.03-1.82)	.03	1.45 (1.00-2.11)	.05
Renal insufficiency/failure	1.55 (1.03-2.32)	.04	1.66 (1.04-2.66)	.03

**Predictors of ischemic and bleeding events (excluded)**

## Характеристики пациента

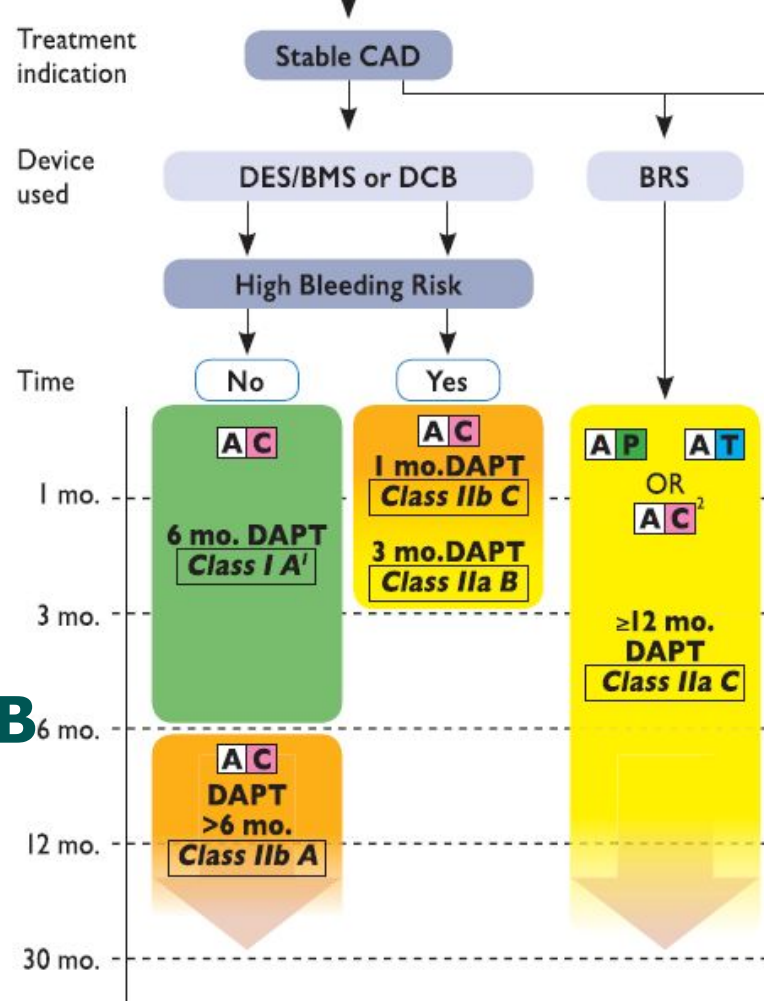
возраст	
≥ 75	-2
65 - <75	-1
< 65	0
сахарный диабет	1
урение (2 последних года)	1
КВ и/или ИМ в анамнезе	1
СН или ФВ ЛЖ < 30%	2
особенности индексного КС	
ип ОКС – инфаркт миокарда	1
КВ шунтов	2
диаметр стента < 3 мм	1
Паклитаксел	1

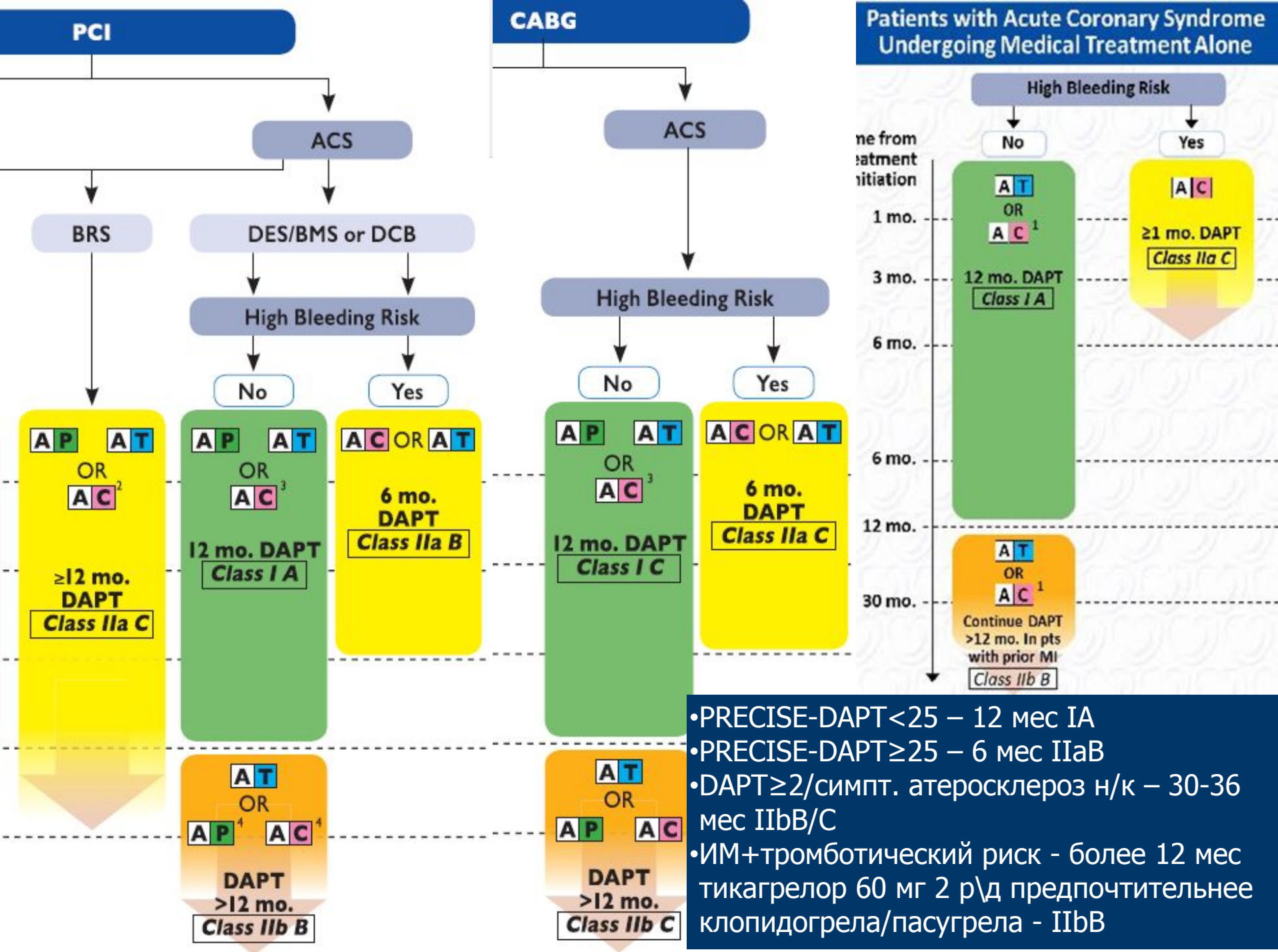
**Продлить ДААТ (АСК+клопидогрел или АСК+тикагрелор 60 мг 2 р/д(предпочтительно - ПбВ) до 30-36 мес (индекс применим только после ЧКВ? И для «старых» стентов?)**

# ДААТ: как долго?

## Плановое ЧКВ – длительность независимо от типа стента!!!

- 6 месяцев – IA
- СЛП предпочтительны - IA
- БЛП – 6 месяцев IIaB
- PRECISE-DAPT $\geq$ 25 – 3 мес IIaB
- БРС – возможно выбрать «сильные» ингибиторы, продлить ДААТ  $\geq$ 12 мес IIaC
- Высокий тромботический/низкий геморрагический риск – ДААТ 6-30 мес – IIbA
- Очень высокий геморрагический риск – сократить до 1 мес IIbC

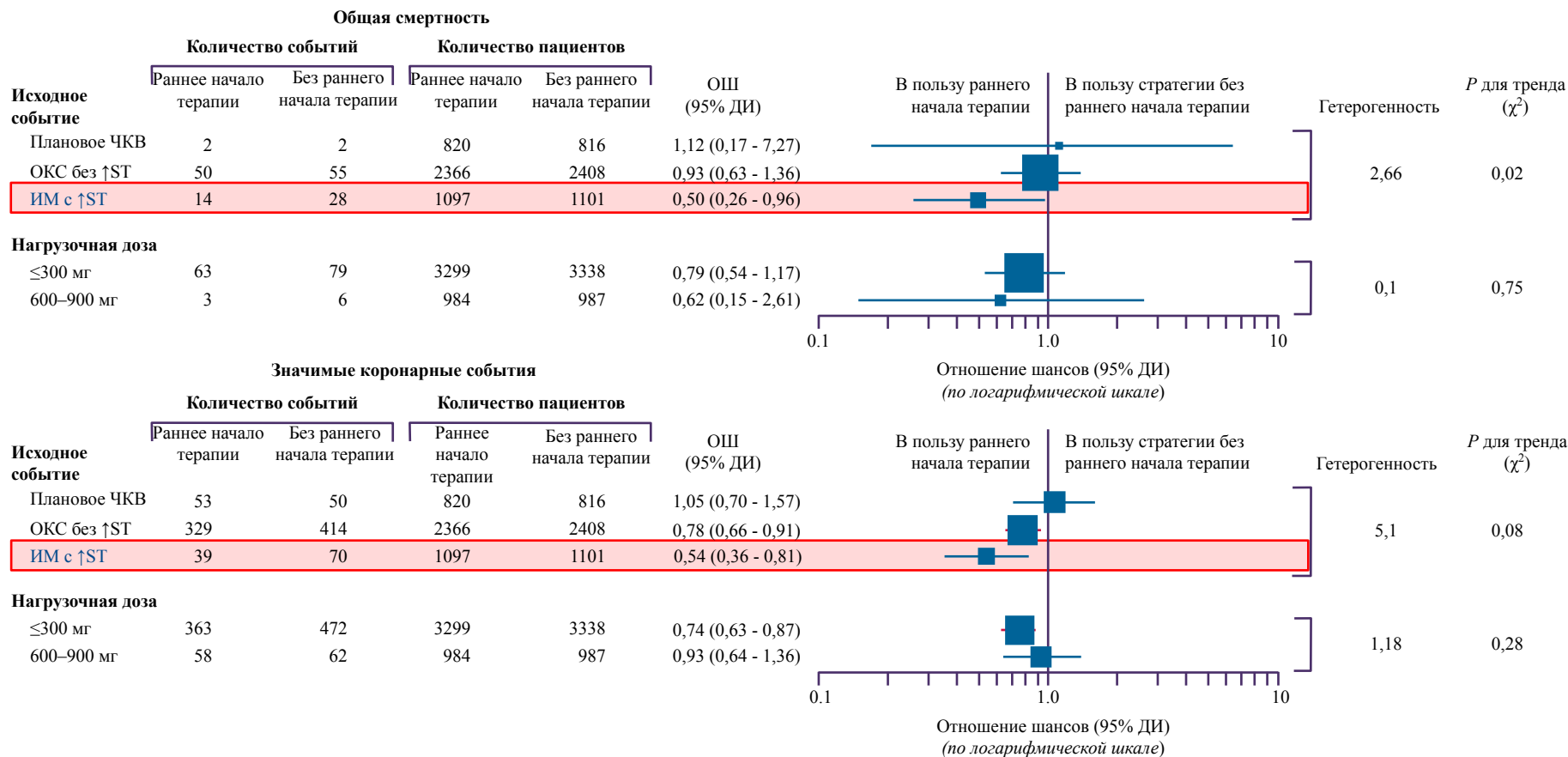




- PRECISE-DAPT<25 – 12 мес IA
- PRECISE-DAPT≥25 – 6 мес IIaB
- DAPT≥2/симпт. атеросклероз н/к – 30-36 мес IIbB/C
- ИМ+тромботический риск - более 12 мес тикагрелор 60 мг 2 р\д предпочтительнее клопидогрела/пасугрела - IIbB

# Раннее начало терапии клопидогрелом при ОКС

## Систематический обзор и мета-анализ

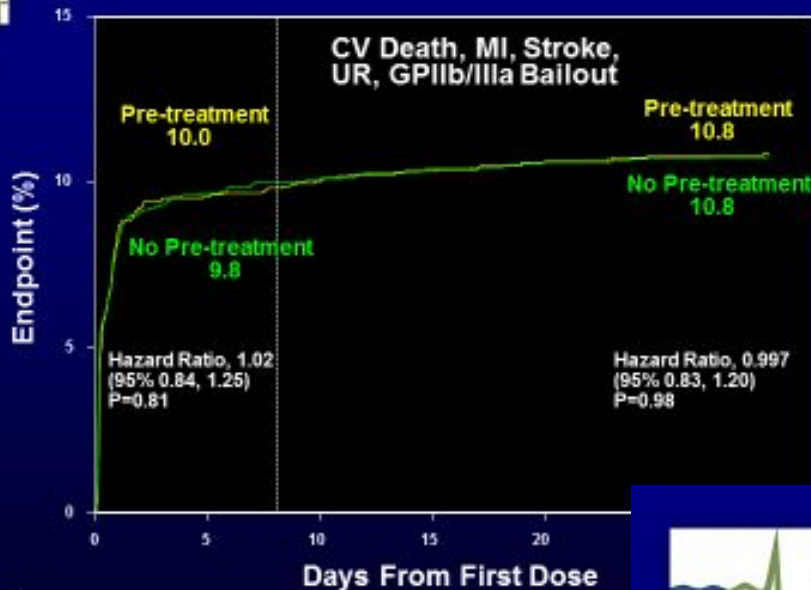


**Раннее начало терапии, по-видимому, приносило наибольшую пользу в популяции пациентов с ИМ с  $\uparrow$ ST, относящихся к высокому риску\*; тем не менее, результаты носят лишь поисковый характер и их не следует расценивать в качестве достаточной доказательной базы**

\* Раннее начало терапии определялось как прием клопидогрела до ЧКВ или установки катетера, включая любую нагрузочную дозы свыше 300 мг или поддерживающую дозу от 75 мг или выше, с условием приема на протяжении более 5 суток до ЧКВ.  
Bellemain-Appaix A et al. JAMA 2012;308:2507–2517 (Приложение)



# 1° Efficacy End Point @ 7 + 30 days (All Patients)



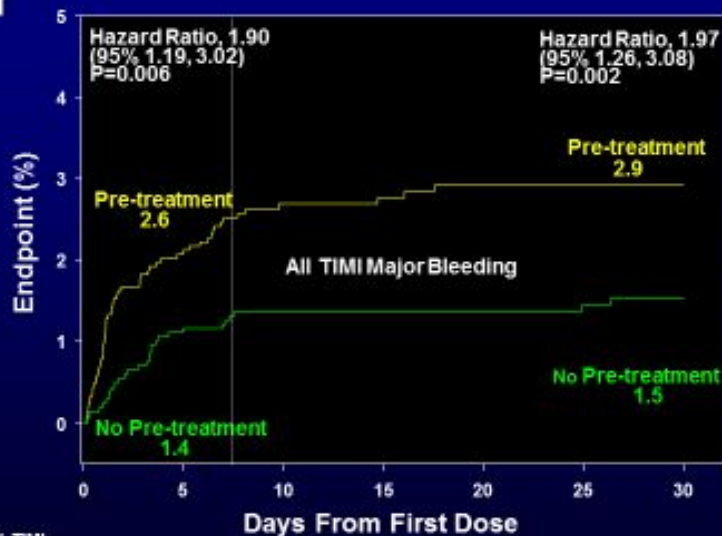
No. at Risk, Primary Efficacy End Point:  
No pre-treatment  
Pre-treatment

	1996	1786	1775	1769	1762
No pre-treatment	2037	1821	1809	1802	1797

# Прасугрел

Получены доказательства «вреда» догоспитального приема прасугрела (4 часа)

# All TIMI (CABG or non-CABG) Major Bleeding (All Treated patients)



No. at Risk, All TIMI Major Bleeding:  
No pre-treatment  
Pre-treatment

	1996	1947	1328	1297	1288	1284	1263
No pre-treatment	2037	1972	1339	1310	1299	1297	1280

# ATLANTIC: дизайн исследования

Пациенты с ОКС/СТ, которым показано ЧКВ (N=1770 (n=1862\*))

Получение письменного информированного согласия

Наличие симптомов острого ИМ в течение более чем 30 минут, но менее чем 6 ч

Впервые выявленный стойкий подъем сегмента ST  $\geq 1$  мм в двух или более смежных отведениях



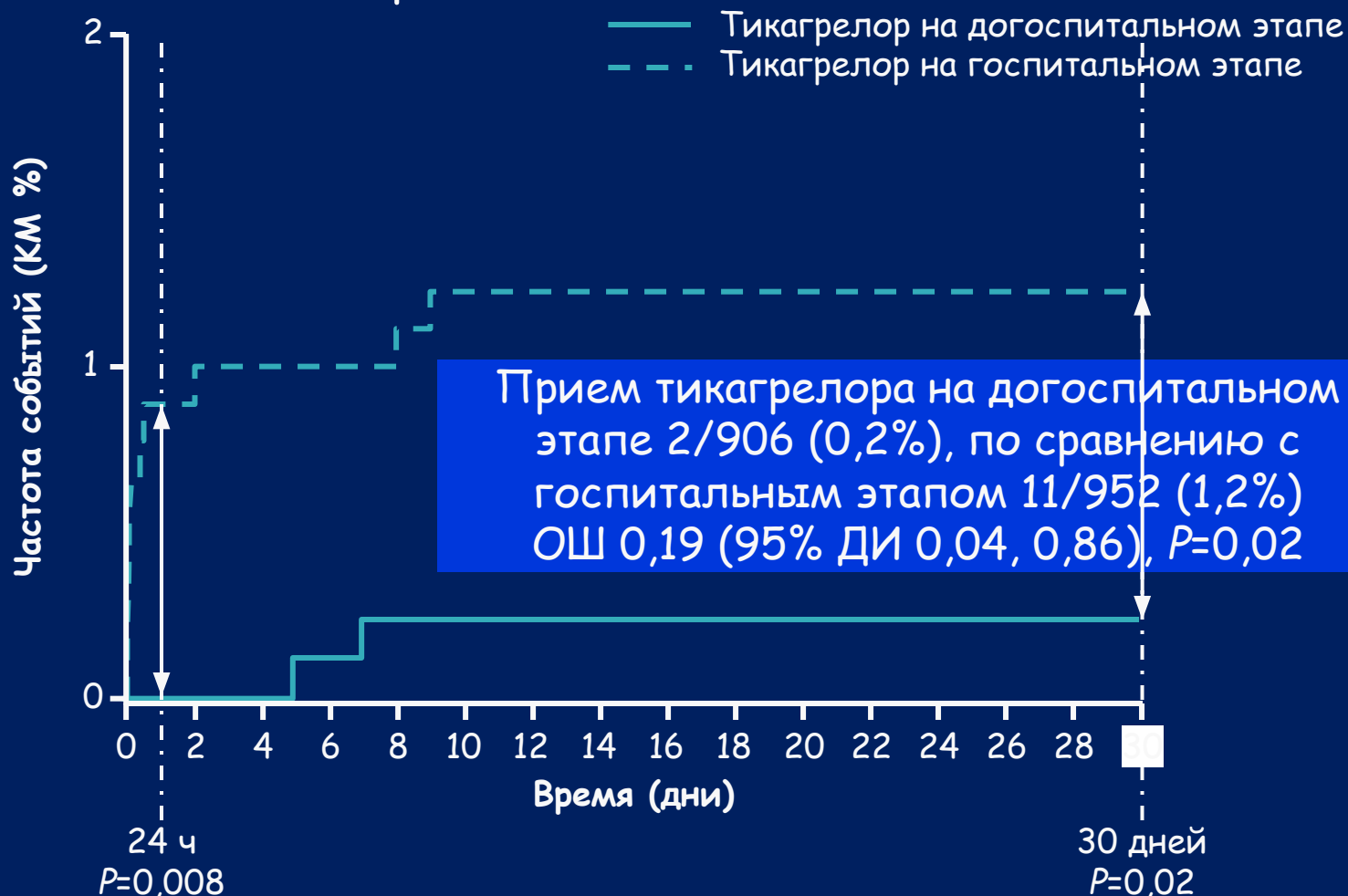
\* Давшие согласие и рандомизированные

# Этапы лечения: временной интервал



# Подтвержденный острый тромбоз стента в течение 30-дневного периода

- Кривые Каплана-Мейера



# Когда начать ДААТ: чем раньше, тем лучше...или после КАГ?

**АСК – как можно раньше**

**Игибиторы P2Y12:**

Recommendations	Class	Level
Как можно раньше у больных с известной коронарной анатомией и высокой вероятностью выполнения ЧКВ Как можно раньше у больных с ОКС сп ST	I	A
У больных с ОКС бп ST с запланированным ЧКВ назначить тикагрелор (клопидогрел при противопоказаниях) сразу после верификации диагноза	IIa	C
При плановом ЧКВ назначить клопидогрел до КАГ, при высокой вероятности стентирования	IIb	C
У больных с ОКС бп ST с неизвестной коронарной анатомией не рекомендуется раннее назначение прасугрела	III	B

# Исследование LIQUID – сравнительная оценка фармакокинетики и фармакодинамики тикагрелора после приёма измельчённых и цельных таблеток при ИМ с ↑ST у пациентов, которым проводится первичное ЧКВ

## Задача

- Оценить ФК и ФД тикагрелора в дозе 180 мг, принимаемого в виде измельчённых или цельных таблеток при ИМ с ↑ST у пациентов, которым проводится первичное ЧКВ (n=20)

## Результаты

- Системные уровни и значения  $AUC_{0-1}$  тикагрелора и его активного метаболита в плазме через 1 ч были существенно выше после приёма измельчённых таблеток, по сравнению с приёмом цельных таблеток
- Значения  $T_{max}$  тикагрелора достигались быстрее после приёма измельчённых (через 2 ч), чем после приёма цельных (через 4 ч) таблеток
- Показатель реактивности тромбоцитов через 1 ч был ниже после приёма измельчённых таблеток, чем после приёма цельных таблеток

## Вывод

- Приём измельчённых таблеток тикагрелора позволяет добиться более быстрого всасывания, по сравнению с приёмом цельных таблеток, с лучшей антитромбоцитарной активностью в течение первого часа

## Концентрации тикагрелора в плазме и реактивность тромбоцитов после приёма измельчённых или цельных таблеток

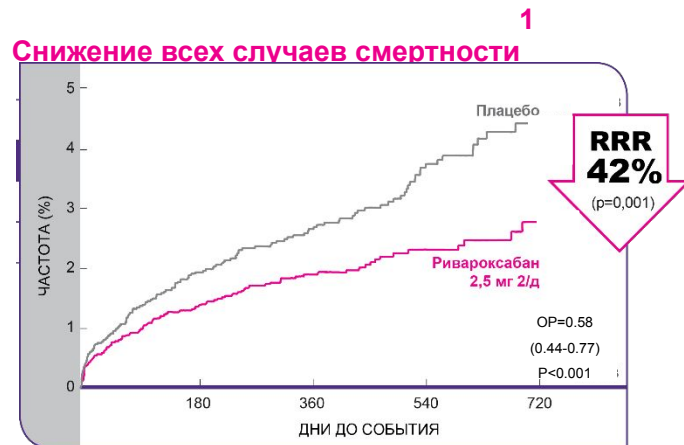
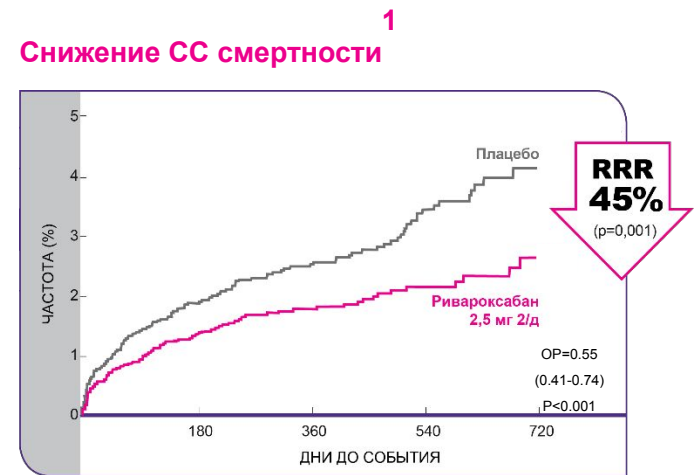
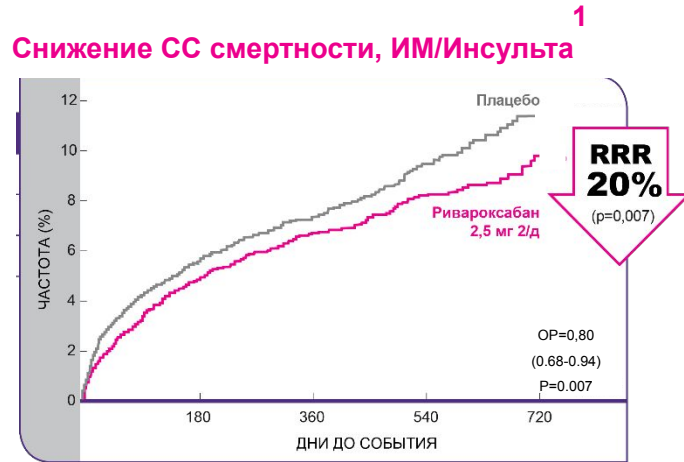


#P=0,048; \*P=0,009

# ДААТ: современное состояние проблемы

- **АСК в мин дозах (75 мг)**, использовать защищенные формы АСК, избегать ситуаций «ложной» резистентности
- Плановые реваскуляризации – **клопидогрел** (доказанная резистентность – тикагрелор/прасугрел)
- ОКС – **тикагрелор/прасугрел**, высокий геморрагический /низкий тромботический риски – клопидогрел
- Длительность более года после ОКС – **индекс DAPT**
- Длительность менее года – **индекс PRECISE DAPT**
- **ИПП ВСЕМ в сочетании с ДААТ 1В (рекомендации 2017!)** – предпочтительно не омепразол/эзомепразол

# Эффективность ривароксабана 2,5 мг<sup>1</sup> после ОКС<sup>#</sup> у пациентов с повышенными кардиоспецифическими биомаркерами и без инсульта/ТИА в анамнезе



\*Тромбоз стента: определенный, вероятный, возможный по определению Academic Research Consortium (ARC)

# в комбинации с АСК или АСК+тиенопириндин (клопидогрель или тиклопидин)

1 - у пациентов с ОКС с ↑кардиоспецифических биомаркеров без инсульта, ТИА в анамнезе; Mega J., "Rivaroxaban in patients after an acute coronary syndrome with cardiac biomarker elevation: insights from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial", P518, ESC CONGRESS 2014.; European Medicines Agency. Xarelto assessment report. London 2013. Available at:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Assessment\\_Report\\_Variation/human/000044/WC500144718.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_Variation/human/000044/WC500144718.pdf) (Accessed 23 June 2014).

2. Gibson CM, «Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51», J Am Coll Cardiol. 2013 Jul 23;62(4):286-90.



## Maintenance antithrombotic strategy after ST-elevation myocardial infarction (continued)

Recommendations	Class	Level
In high ischaemic risk patients who have tolerated DAPT without a bleeding complication, treatment with DAPT in the form of ticagrelor 60 mg twice a day on top of aspirin for longer than 12 months may be considered for up to 3 years.	IIb	B
In low bleeding risk patients who receive aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered.	IIb	B
The use of ticagrelor or prasugrel is not recommended as part of triple antithrombotic therapy with aspirin and oral anticoagulation.	III	C

биомаркеров, в комбинированной  
терапии с ацетилсалициловой

антиагрегантов у пациентов,  
перенесших инсульт или

транзиторную ишемическую атаку

## Правила минимизации геморрагического риска на фоне ДААТ

- Радиальный доступ (если выполняется опытным оператором) – IA
- АСК в дозах 75-100 мг IA
- **ИПП ВСЕМ в сочетании с ДААТ IB (2017!)**
- Рутинное тестирование остаточной реактивности тромбоцитов для коррекции терапии при плановом ЧКВ не рекомендуется IIIA

## Правила минимизации геморрагического риска на фоне тройной ААТ: все плюс...

- ПОАК (дозы!) вместо АВК
- Нижний целевой диапазон МНО, ВЦД 65-70%
- Выбор клопидогрела
- **Модификация ФР из геморрагических шкал**

# Европейские рекомендации 2011 г **2015**

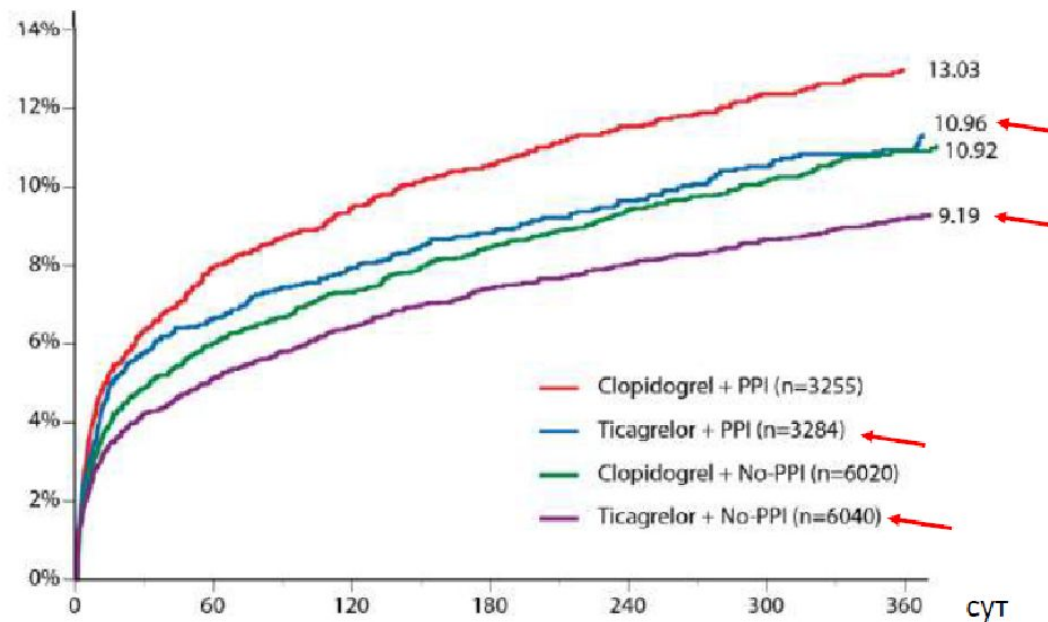
- Ингибиторы протонного насосы  
(~~предпочтительно НЕ омепразол/эзомепразол~~)  
рекомендованы больным, принимающим ДААТ
  - имеющим анамнез ЖКК или язвы,
  - Прием антикоагулянтов, НПВС, ГКС
  - Имеющим 2 и более фактора риска
    - Инфицирование *H. pylori*,
    - возраст  $\geq 65$  лет,
    - Злоупотребление алоголем
    - Диспепсия
    - ГЭ рефлюкс

2017 – всем больным, получающим ДААТ необходимо назначить ИПП (желательно не омепразол или эзомепразол), предпочтительно пантопразол

...Добавление омепразола к клопидогрелу уменьшает эффективность последнего. Прием лекарств в разное время не приводит к восстановлению эффекта

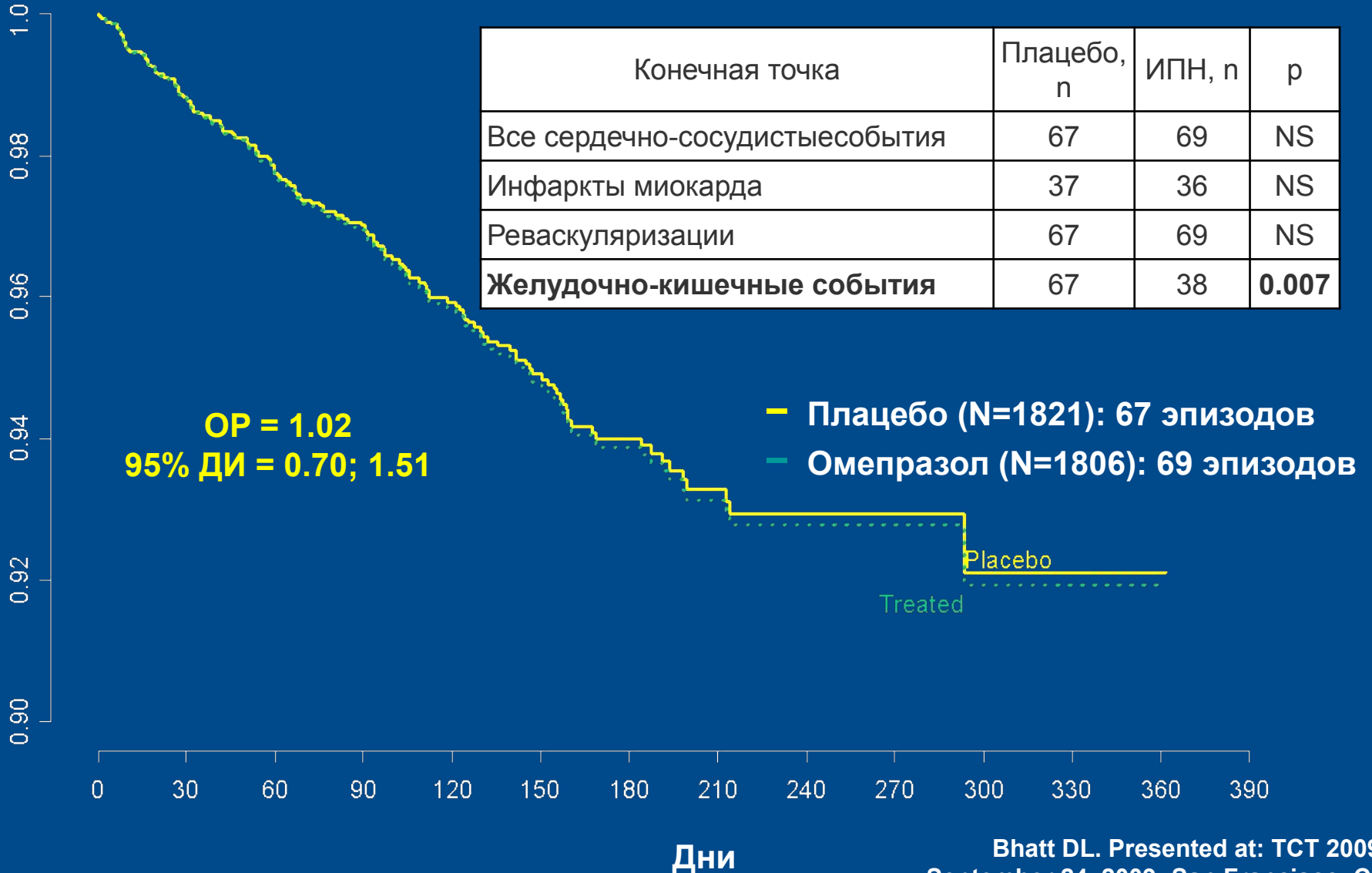


### PLATO - ингибиторы протонного насоса Сердечнососудистая смерть, ИМ, инсульт



# COGENT: прямое сравнение омепразола с плацебо на фоне лечения клопидогрелом

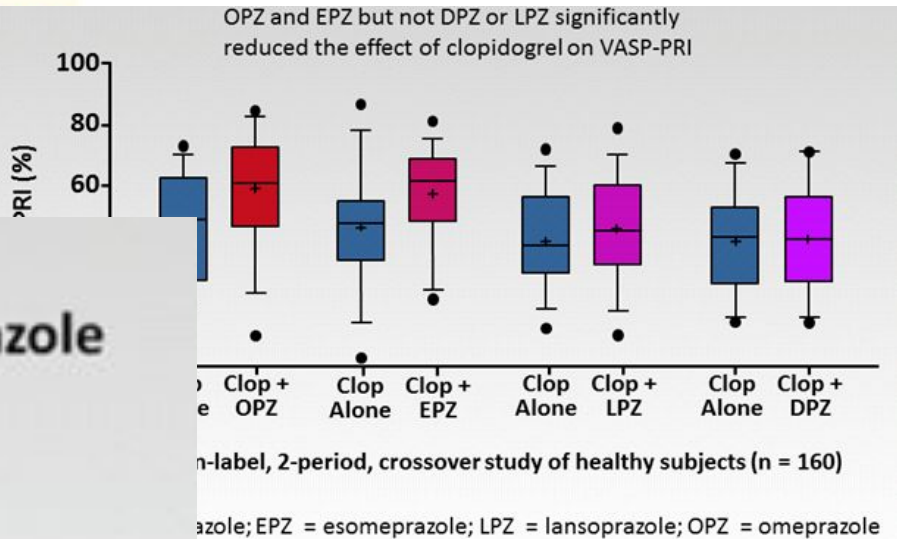
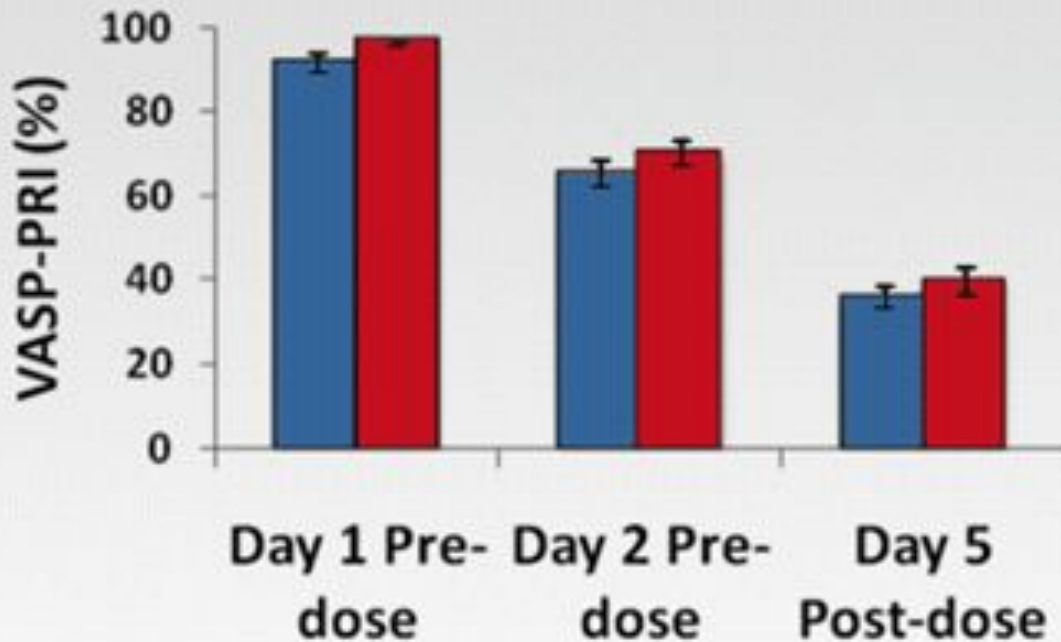
Вероятность отсутствия событий



# ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSA

A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents

■ Clopidogrel alone  
■ Clopidogrel + pantoprazole

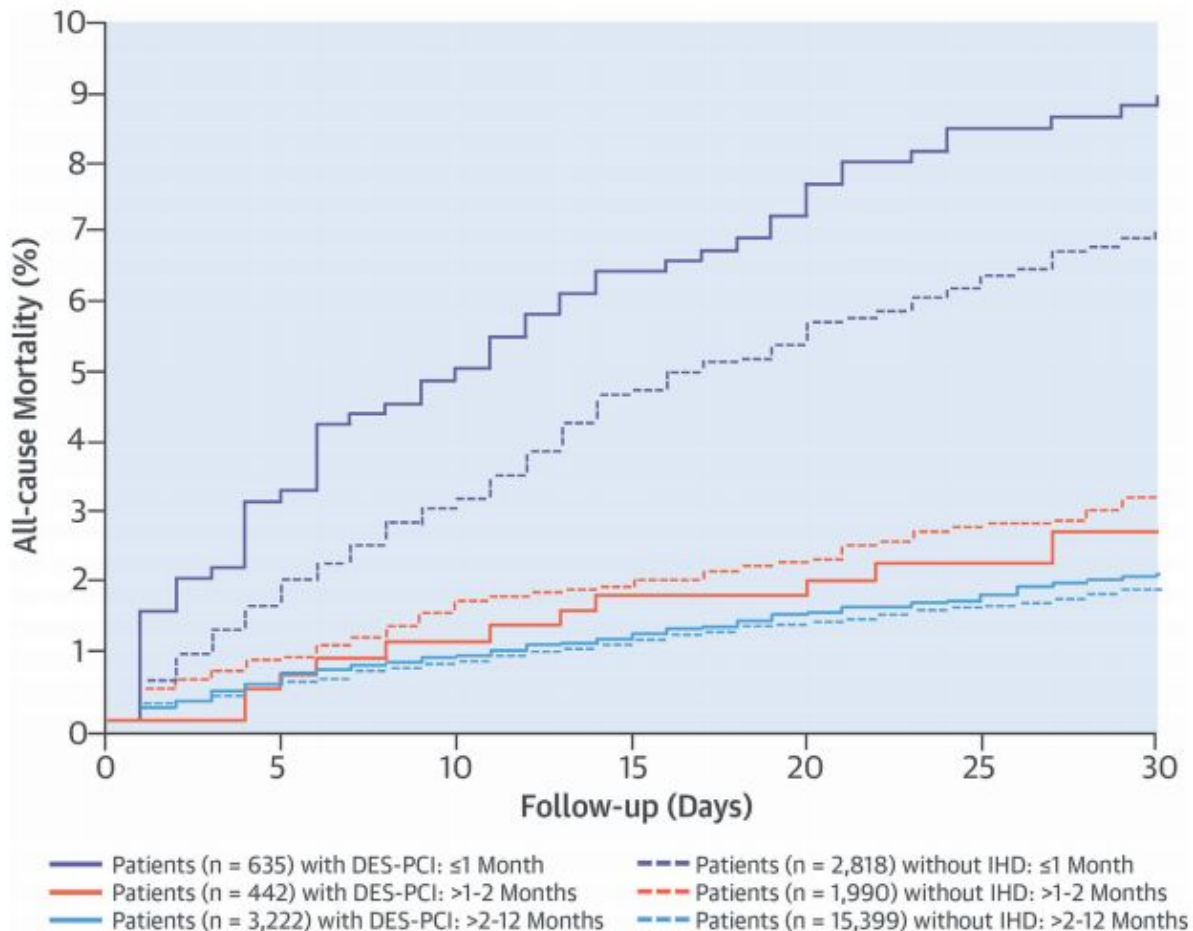




# ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ШВЕДСКИЙ РЕГИСТР N=24 303

## Risk Associated With Surgery Within 12 Months After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation

Gro Egholm, MD, PhD,<sup>a,b</sup> Steen Dalby Kristensen, MD, DMSc,<sup>a</sup> Troels Thim, MD, PhD,<sup>a</sup> Kevin K.W. Olesen, MD,<sup>a</sup>



## Ситуации, когда АТТ (любую!!!) можно не отменять

### Вариант – приостановка АТТ (на 1-2 дня)

Категория риска кровотечений	Вид вмешательства
Не требуется прекращение приема антикоагулянтов и антиагрегантов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стоматологические процедуры               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Экстракция 1-3 зубов</li> <li>- Хирургия пародонта</li> <li>- Вскрытие абсцесса</li> <li>- Установка импланта</li> </ul> </li> <li>• Офтальмологические операции (вмешательства по поводу катаракты или глаукомы)</li> <li>• Эндоскопия диагностическая, без хирургического вмешательства</li> <li>• <b>Поверхностные операции (напр., небольшие дерматологические вмешательства, вскрытие абсцесса)</b></li> </ul>

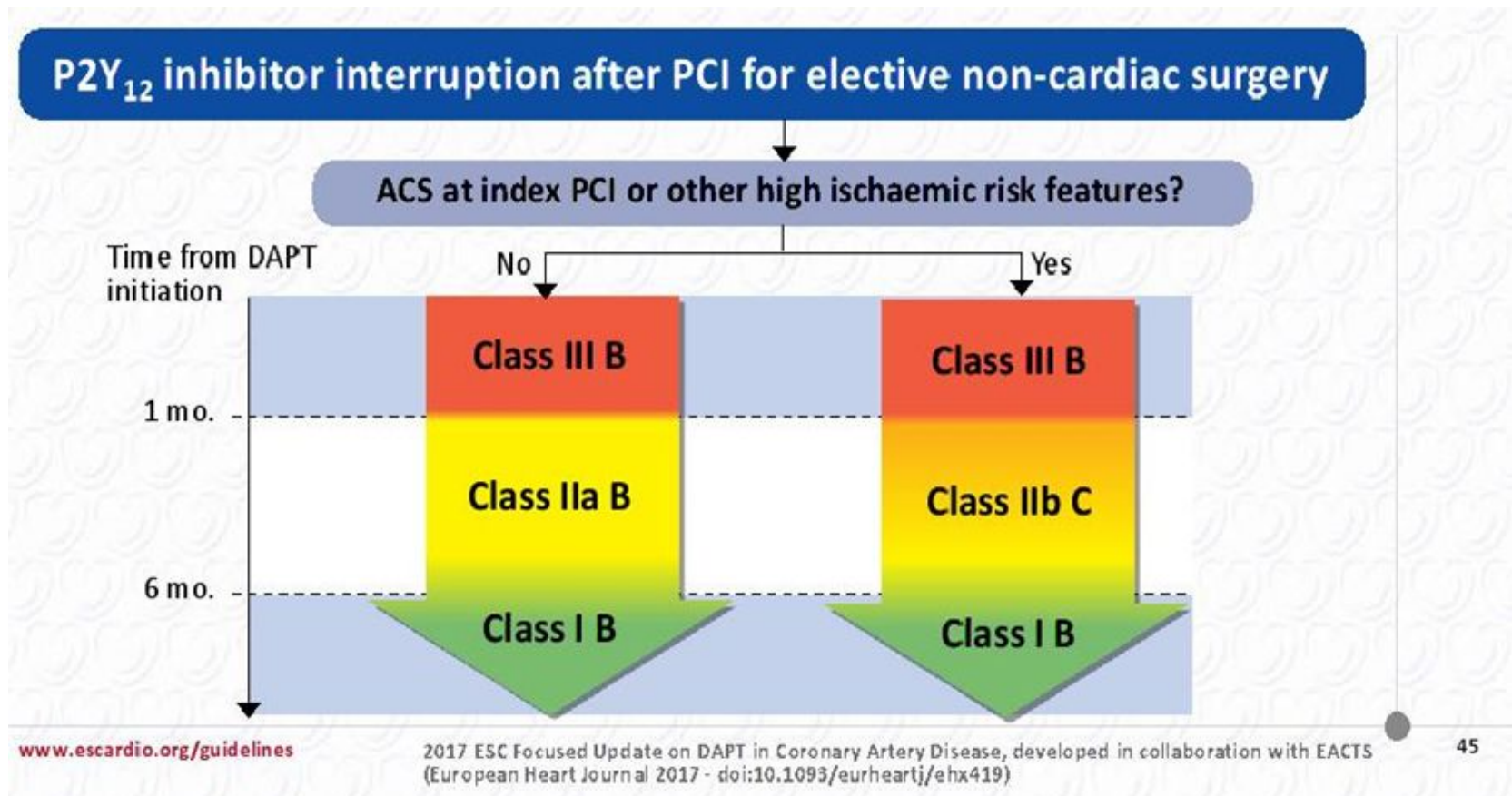
**Все остальные виды вмешательств требуют отмены антикоагулянтов, клопидогрела, иногда аспирина**



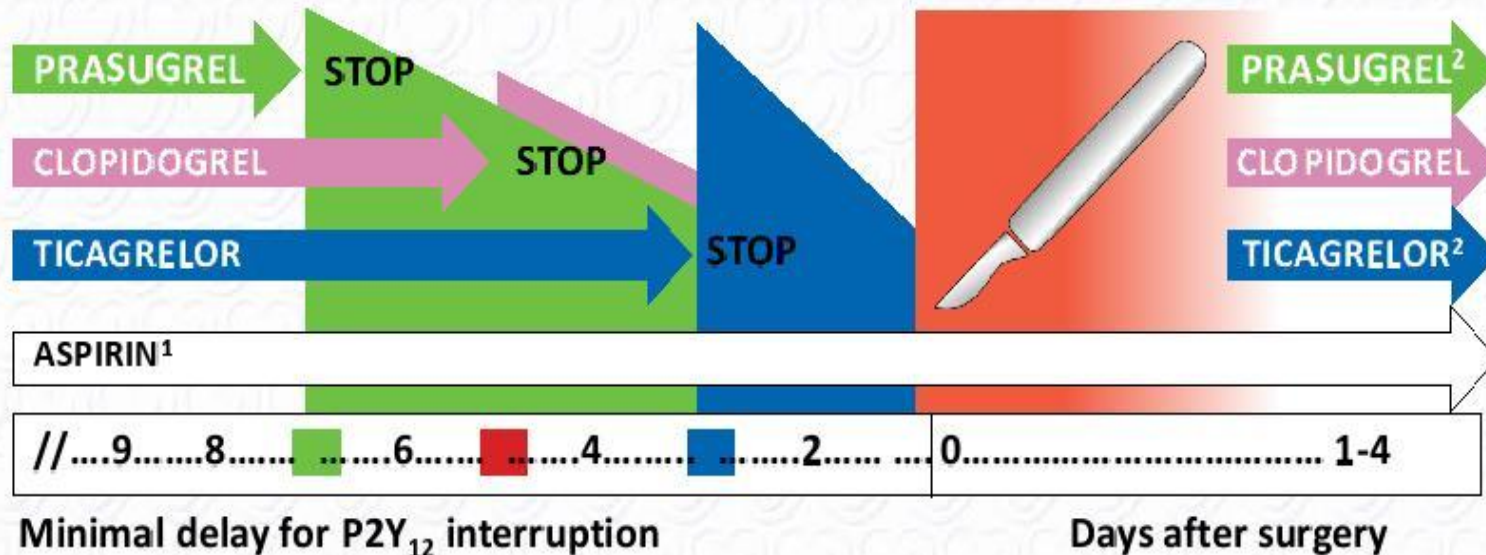
# АССР, 2012: хирургия на антиагрегантах


- Прием АСК для вторичной профилактики (стабильный атеросклероз) – продолжить терапию на фоне выполнения «малых» хирургических вмешательств
- Умеренный/высокий риск ССО – продолжить прием АСК во время выполнения некардиохирургических операций, продолжить терапию АСК при выполнении АКШ
- Низкий риск ССО – отмена АСК за 7-10 дней до операции, возобновление на следующий день
- **Обязательно оценить риск развития ВТЭ и назначить адекватную профилактику (антиагреганты не эффективны!)**

**Плановая хирургия на фоне ДААТ** – возможно выполнение операций на фоне продолжающегося приема АСК и временной (на 5-7 дней) отмены клопидогрела - через 1 мес после планового стентирования (установлен ГМС) или после 6 (иногда 3) месяцев после установки СЛП/ перенесенного ОКС



# Minimal discontinuation and re-implementation time frames of dual antiplatelet therapy (DAPT) for patients undergoing elective surgery



 = Expected average platelet function recovery

<sup>1</sup> Decision to stop aspirin throughout surgery should be made on a single case basis taking into account the surgical bleeding risk.

<sup>2</sup> In patients not requiring OAC.

# Нерешенные проблемы ДААТ

- **Анемия** – возможно, при уровне гемоглобина более 70 г/л, при тщательной оценке ожидаемых пользы и риска



- **Тромбоцитопения** – возможно, при уровне тромбоцитов более 50? (100?) при отсутствии геморрагического синдрома, после тщательной оценки ожидаемых пользы и риска

**Малые кровотечения** - требуют медицинского внимания без необходимости госпитализации (**рецидивирующие** гематомы, десневые, конъюнктивальные, геморроидальные, микрогематурия - без значительной кровопотери)

- Продолжить ДААТ
- Рассмотреть укорочение времени приема ДАТТ или переход с тикагрелора/прасугрела на клопидогрел
- Переход с тройной терапии на двойную (клопидогрел+ОАК)
- Попытаться устранить обратимые причины кровотечений
- Убедить больного в важности продолжения приема ДААТ

**Незначимые кровотечения** – не требуют медицинского внимания (минимальные гематомы, десневые, конъюнктивальные, геморроидальные, микрогематурия)

- Продолжить ДААТ или тройную терапию
- Попытаться устранить обратимые причины кровотечений
- Успокоить больного



## Тяжелое кровотечение

- **Очень высокий тромботический риск** (ОКС или стентирование менее 30 дней назад) – продолжить прием клопидогрела (при ЖКК или АСК при других типах), приостановить второй антиагрегант на минимально возможный срок
- **ОКС/ЧКВ 1-12 мес назад** – отменить ДААТ, возобновить АСК в max короткие сроки (3 дня после кровотечения), решение о продолжении ДААТ на основании типа стента/типа ОКС/риска кровотечений
- После кровотечения, оптимальным типом ДААТ должны быть АСК+клопидогрел (не тикагрелор!)
- ЖКК (за исключением ВРВ) – продолжить терапию, если риск рецидива Forrest IIc/III
- **ВЧК** – нет рекомендаций, возобновление через 1-4-6 недель (6 месяцев)???



– применить  
мические препараты,  
ксимальной  
ти при минимальном  
ений

~~Медицина  
заставляет нас  
умирать  
продолжительно и  
мучительнее~~

Плутарх