Принципы антиагрегантной терапии при ОКС с позиции действующих клинических рекомендаций

Гиляров М.Ю.
Городская клиническая больница № 1
им. Н. И. Пирогова
г. Москва

Конфликт интересов

- Заместитель главного врача по терапевтической помощи ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова
- Зав. кафедрой интервенционной кардиологии и кардиореабилитации РНИМУ им. Н. И. Пирогова

- Лекции для компании Servier
- Лекции для компании Boehringer Ingelheim
- Лекции для компании Bayer
- Лекции для компании Pfizer
- Лекции для компании Astra Zeneca

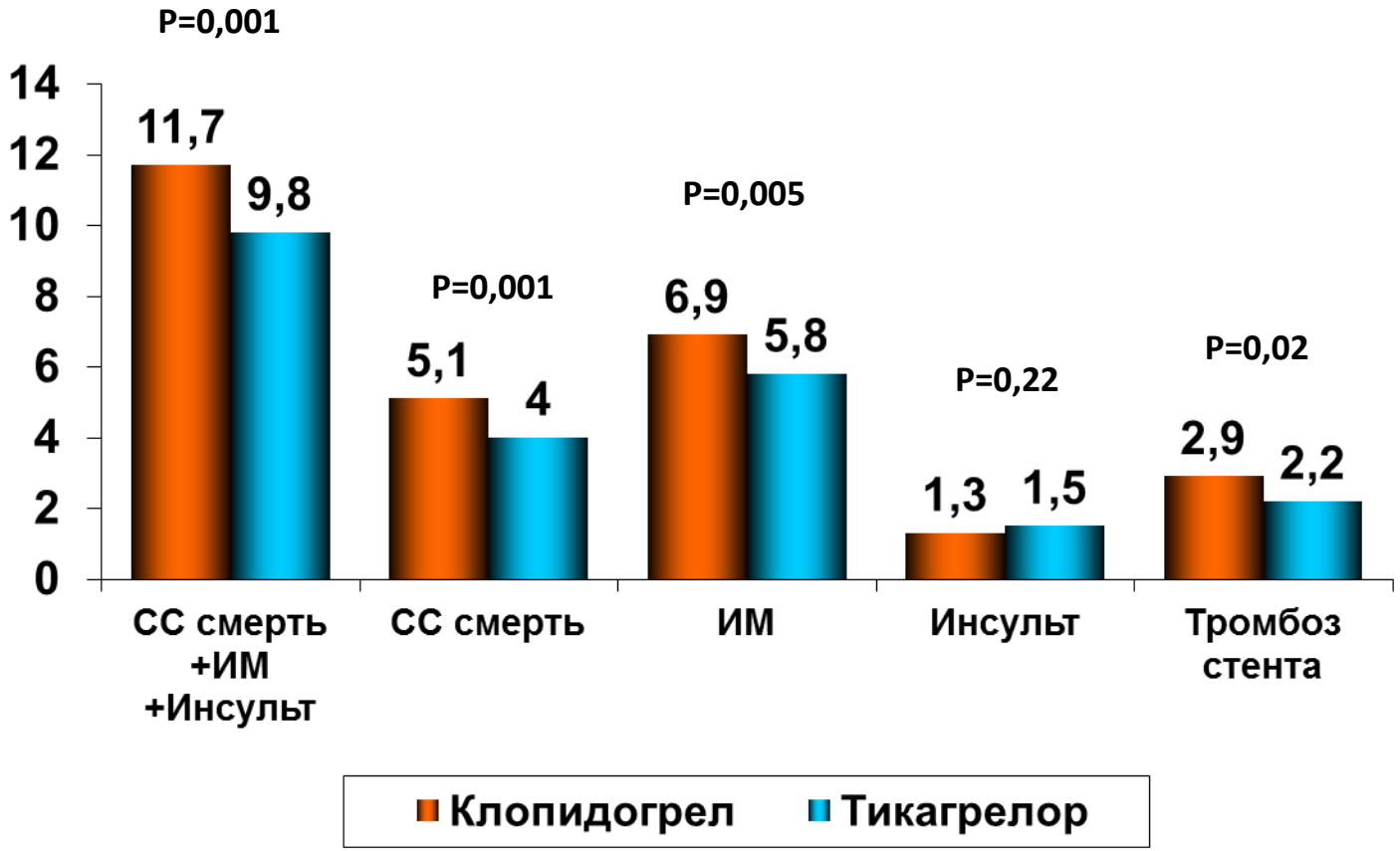
Клопидогрел

- Пероральный
- Пролекарство, действует метаболит, образующийся в печени
- Метаболизируется CYP3A4 и CYP2C8
- Есть быстрые и медленные метаболизаторы и пациенты, резистентнеы к клопидогрелу
- Необратимо модифицирует рецептор тромбоцитов к АДФ 2PY12
- При нагрузочной дозе 600 мг макс ингибирование тромбоцитов через 2 ч, при дозе 300 мг – через 24-48 ч
- Восстановление функции тромбоцитов (генерация новых) через 5-7 дней

Тикагрелор

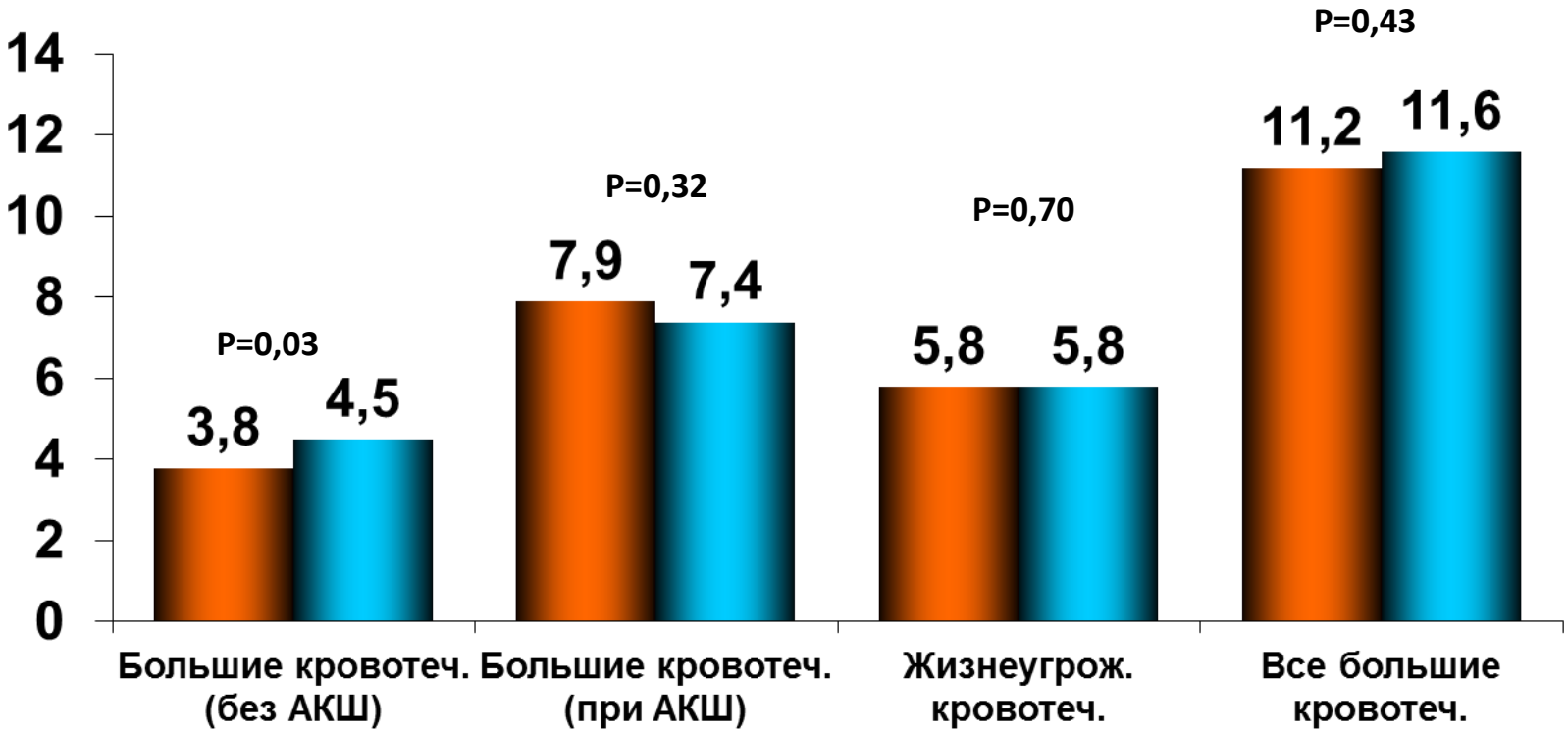
- производное пиримидина
- пероральный
- действует непосредственно (не нуждается в метаболизме)
- обратимо блокирует рецептор тромбоцитов к АДФ 2PY12
- $T_{1/2}$ 6-13 часов
- максимальная концентрация в крови через 1-3 часа
- по сравнению с клопидогрелом:
  - более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозами 300/75
  - более быстрое наступление эффекта
  - меньше различия индивидуального лабораторного ответа быстрое прекращение эффекта после отмены

Тикагрелор vs. Клопидогрел при ОКС: PLATO (эффективность)



Wallentin L. et al. N Engl J Med 2009;361:1045-57

Тикагрелор vs. Клопидогрел при ОКС: PLATO (безопасность)



Тяжесть кровотечения по критериям исследования PLATO

Клопидогрел Тикагрелор

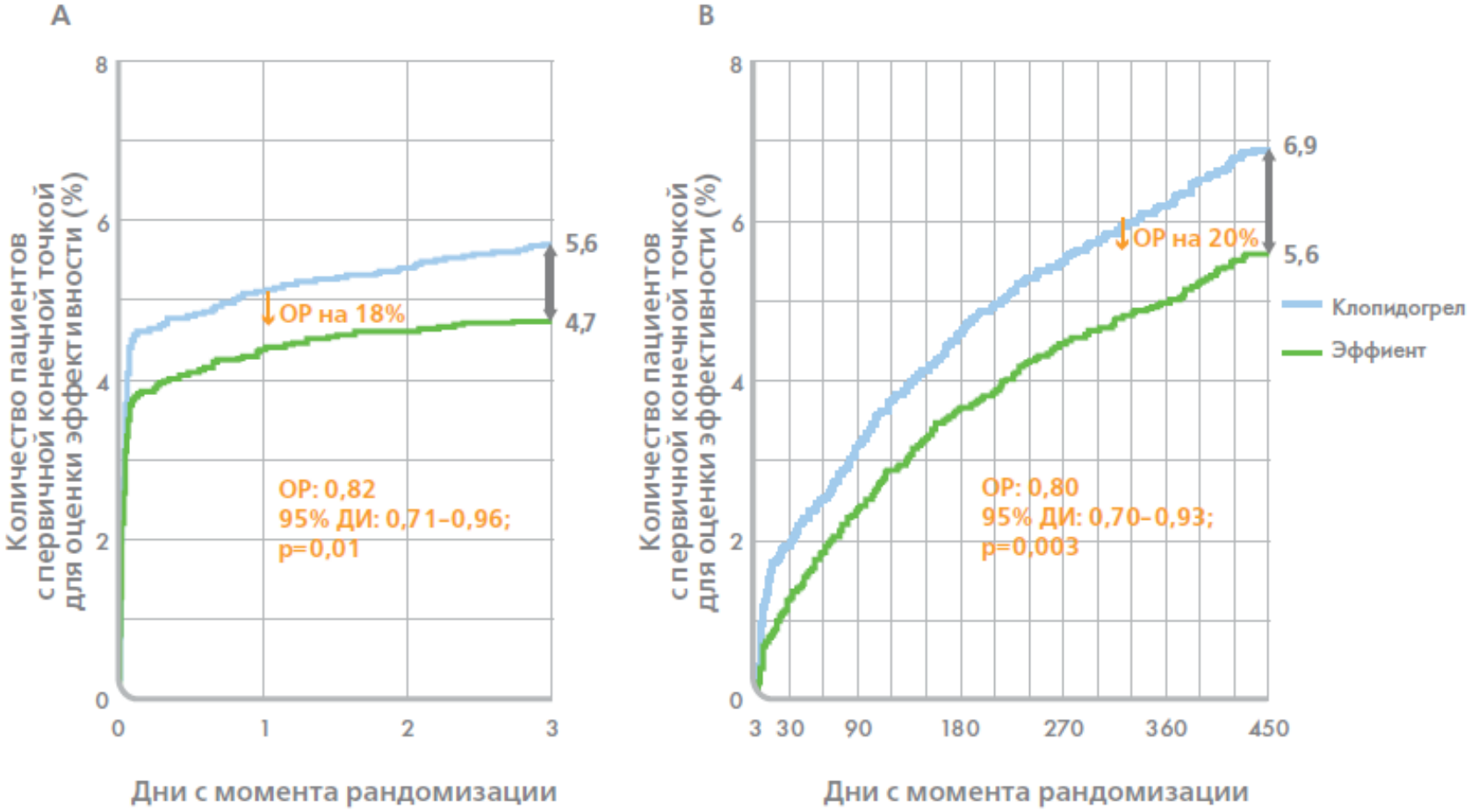
Wallentin L. et al. N Engl J Med 2009;361:1045-57

Прасугрел

- пероральный
- действует активный метаболит, образующийся в печени
- необратимо модифицирует рецептор тромбоцитов к АДФ 2PY12
- максимальная концентрация активного метаболита за 30 минут
- по сравнению с клопидогрелом:
  - более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов
  - по сравнению с дозами 300/75и 600/150(PRINCIPLE-TIMI 44) более быстрое наступление эффекта
  - меньше различия индивидуального лабораторного ответа
  - более простой (одноступенчатый) метаболизм в печени:
- меньше вероятность зависимости эффекта от полиморфизма CYP 2C19
- меньше вероятность взаимодействия с ингибиторами протонного насоса

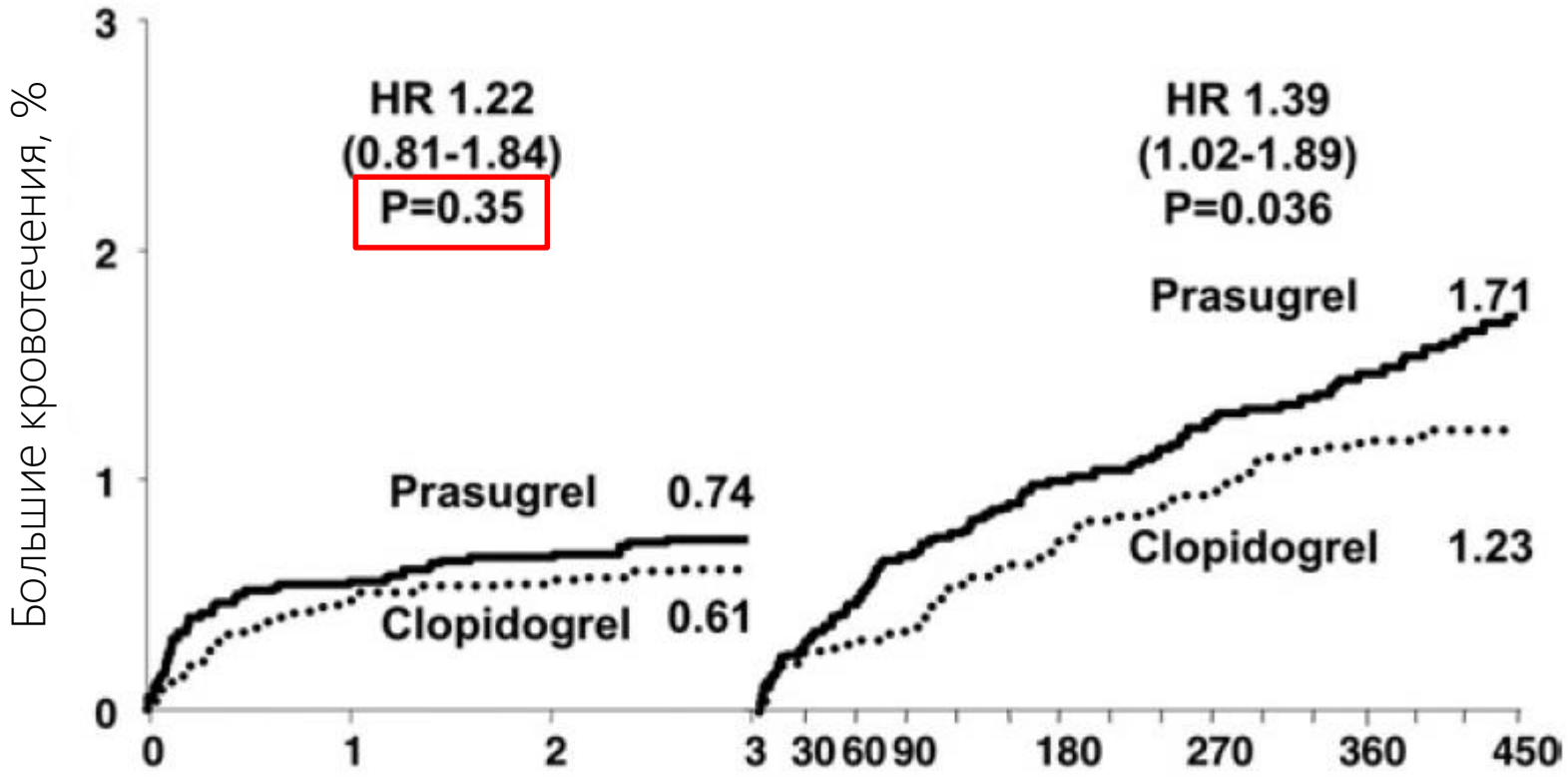
Прасугрел способствует более выраженному по сравнению с клопидогрелом снижению суммарного риска* к 3-му дню с развитием эффекта до 15 месяцев

* - суммарный риск: смерть, нефатальный инфаркт, инсульт



Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-2015.

Исследование TRITON: отсутствие разницы по кровотечениям между прасугрелом и клопидогрелом в ранние сроки



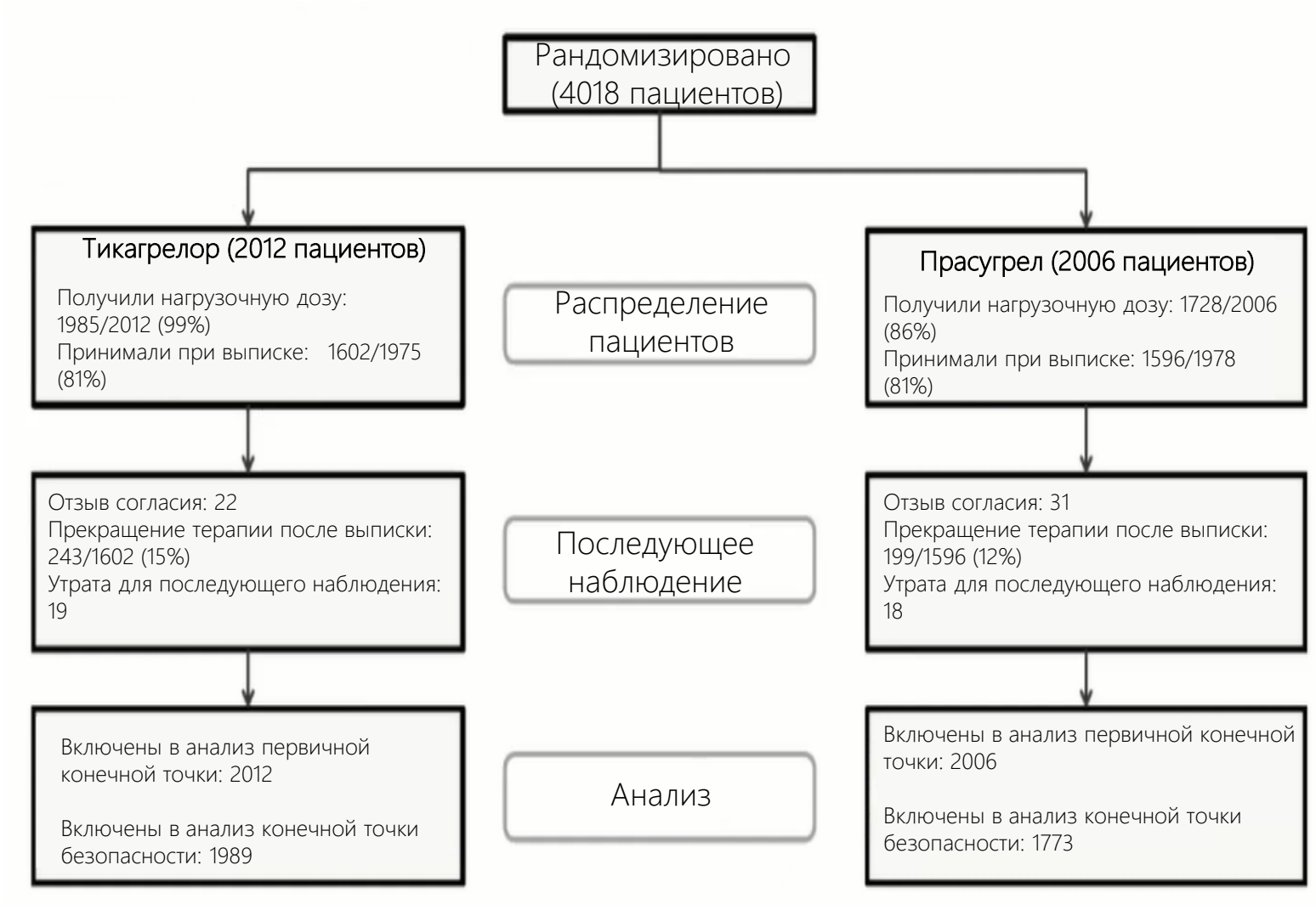
Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008;51(21):2028-2033.

ISAR-REACT 5
ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

- По инициативе и под руководством исследователей Немецкого центра сердечно-сосудистых исследований в Мюнхене (DZHK München)
- Рандомизированное многоцентровое, международное открытое исследование
- Оценка конечных точек специалистом, не осведомлённых о проводимом лечении
- Включение пациентов с ОКС и планируемой инвазивной стратегией лечения

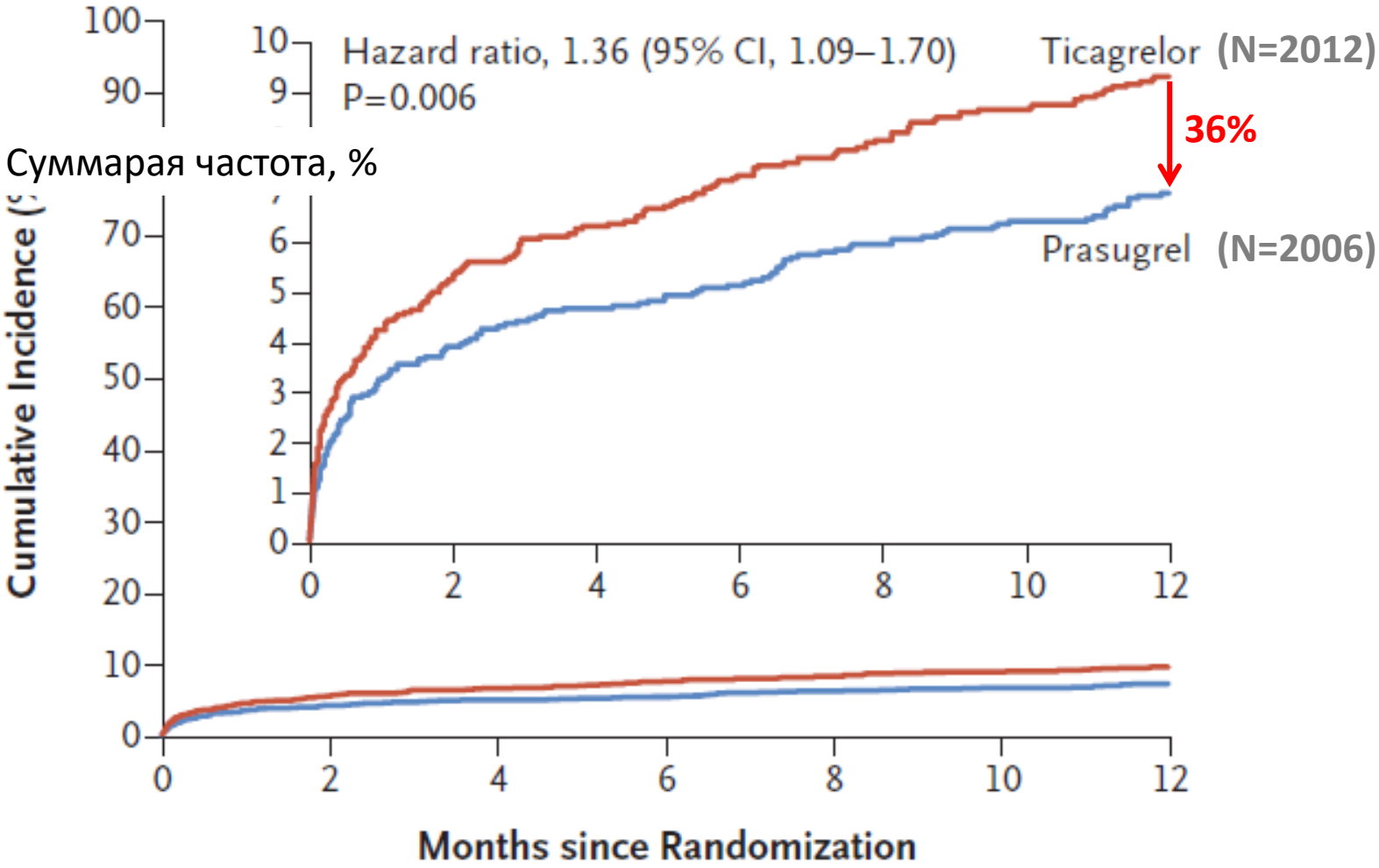
Schupke S. et al. N Engl J Med. 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908973

ISAR-REACT 5
ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



Schupke S. et al. N Engl J Med. 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908973

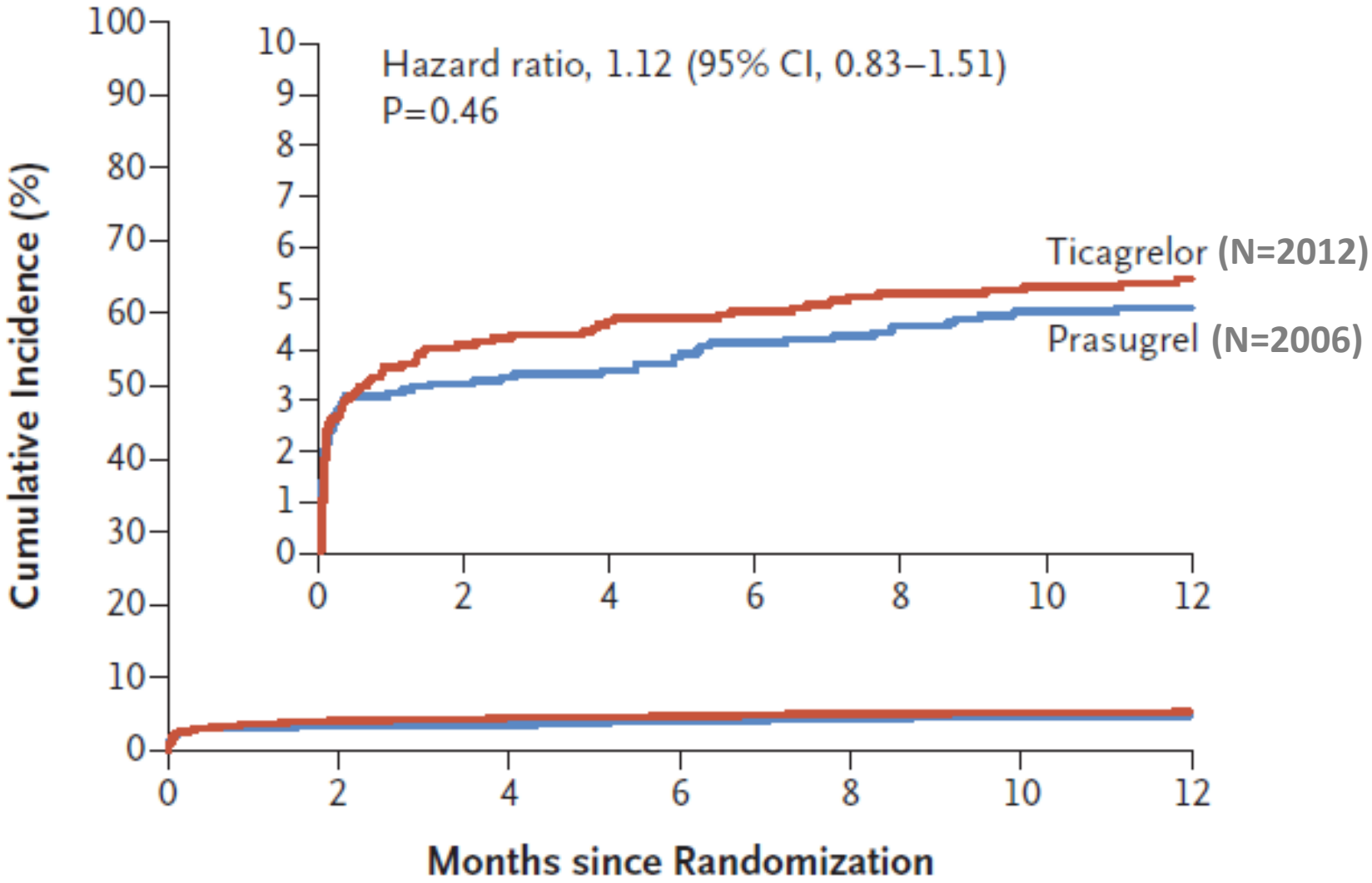
ISAR-REACT-5: комбинированная конечная точка (смерть от всех причин, ИМ и инсульт)



Schupke S. et al. N Engl J Med. 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908973

ISAR-REACT-5: первичная конечная точка безопасности

BARC кровотечения 3-5 типов



Schupke S. et al. N Engl J Med. 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908973

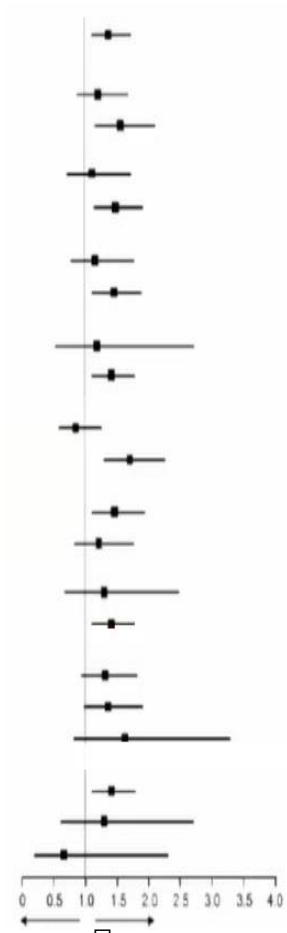
Компоненты первичной конечной точки

Исход	Тикагрелор (n=2012)	Прасугрел (n=2006)	Относительный риск (95% ДИ)	p
Смерть, ИМ, инсульт, %	9,3	6,9	1,36 (1,09-1,70)	0,006
Общая смертность, %	4,5	3,7	1,23 (0,91-1,68)	
СС смертность, %	3,2	3,0		
Не СС смертность, %	1,4	0,7		
ИМ, %	4,8	3,0	1,63 (1,18-2,25)	
Инсульт, %	1,1	1,0	1,17 (0,63-2,15)	
Тромбоз стента, %	1,3	1,0	1,30 (0,72-2,33)	
Кровотечения BARC 3-5, %	5,4	4,8	1,12 (0,83-1,51)	0,46

Schupke S. et al. N Engl J Med. 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908973

Анализ подгрупп

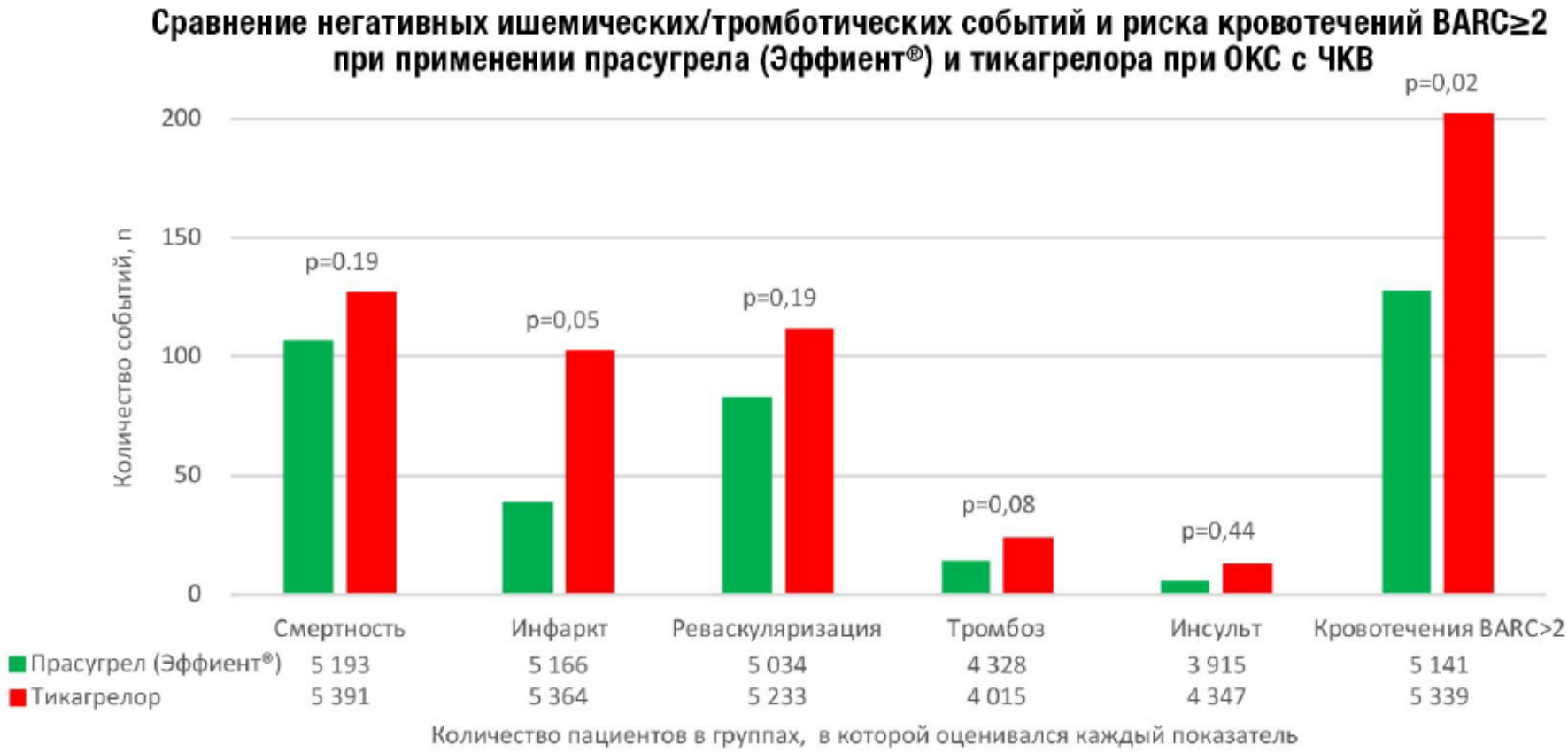
Подгруппа	Тикагрелор	Прасугрел	Отношение рисков [95 % ДИ]
	Кол-во пациентов с явлениями/общее кол-во пациентов (%)		
Всего	184/2012 (9/3)	137/2006 (6,9)	1,36 (1,09–1,70)
Возраст			
≥ 75 лет	74/490 (15,3)	66/492 (13,7)	1,19 (0,85–1,66)
< 75 лет	110/1522 (7,3)	71/1514 (4,8)	1,55 (1,15–2,09)
Пол			
Женский	42/478 (8,9)	39/478 (8,3)	1,10 (0,71–1,70)
Мужской	142/1534 (9,4)	98/1528 (6,5)	1,47 (1,13–1,90)
Статус курения			
Курение в настоящее время	47/682 (7)	41/667 (6,2)	1,15 (0,76–1,75)
Курение в анамнезе	133/1320 (10,2)	94/1332 (7,2)	1,44 (1,10–1,87)
Масса тела			
< 60 кг	13/108 (12,2)	10/94 (10,7)	1,18 (0,52–2,7)
≥ 60 кг	171/1895 (9,1)	124/1894 (6,4)	1,40 (1,11–1,72)
Сахарный диабет			
Да	51/463 (11,2)	55/429 (13)	0,84 (0,58–1,24)
Нет	132/1458 (8,6)	81/1576 (5,2)	1,70 (1,29–2,24)
Креатинин			
≥ 83,1 мкмоль/л	125/1005 (12,6)	88/1009 (8,8)	1,46 (1,11–1,92)
< 83,1 мкмоль/л	59/1002 (6)	49/996 (5)	1,21 (0,83–1,76)
Кардиогенный шок			
Да	19/31 (62,6)	18/34 (52,9)	1,29 (0,67–2,47)
Нет	185/1981 (8,4)	119/1972 (6,1)	1,40 (1,11–1,78)
Клиническая картина			
ИМпST	83/833 (10,1)	64/820 (7,9)	1,31 (0,94–1,81)
ИМбпST	81/930 (8,8)	60/925 (6,6)	1,36 (0,97–1,90)
Нестабильная стенокардия	20/249 (8,2)	13/261 (5,1)	1,62 (0,81–3,26)
Стратегия лечения			
ЧКВ	162/1676 (9,8)	120/1701 (7,1)	1,41 (1,11–1,78)
Консервативная	17/285 (6,1)	12/268 (4,6)	1,29 (0,62–2,70)
АКШ	5/47 (10,6)	5/36 (13,9)	0,66 (0,19–2,30)



Schupke S. et al. N Engl J Med. 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908973

Сравнение эффективности и безопасности применения прасугрела и тикагрелора при ОКС и ЧКВ

Мета-анализ 9 исследований из баз Pubmed, Embrase, Cohrain Central
21 360 пациентов с ОКС подвергнутых ЧКВ



H. Watti et all, International Journal of Cardiology 249 (2017) 66–72

Особенности клопидогрела

- Клопидогрел наиболее изученный блокатор $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов
- Уступает по эффективности тикагрелору и прасугрелу у пациентов с ОКС
- Более зависим от метаболизма в печени, имеются пациенты резистентные к препарату
- Может быть использован у пациентов с инсультами
- Может быть использован в составе тройной терапии (с пероральными антикоагулянтами)
- Наиболее дешёвый, имеет целый ряд дженериков

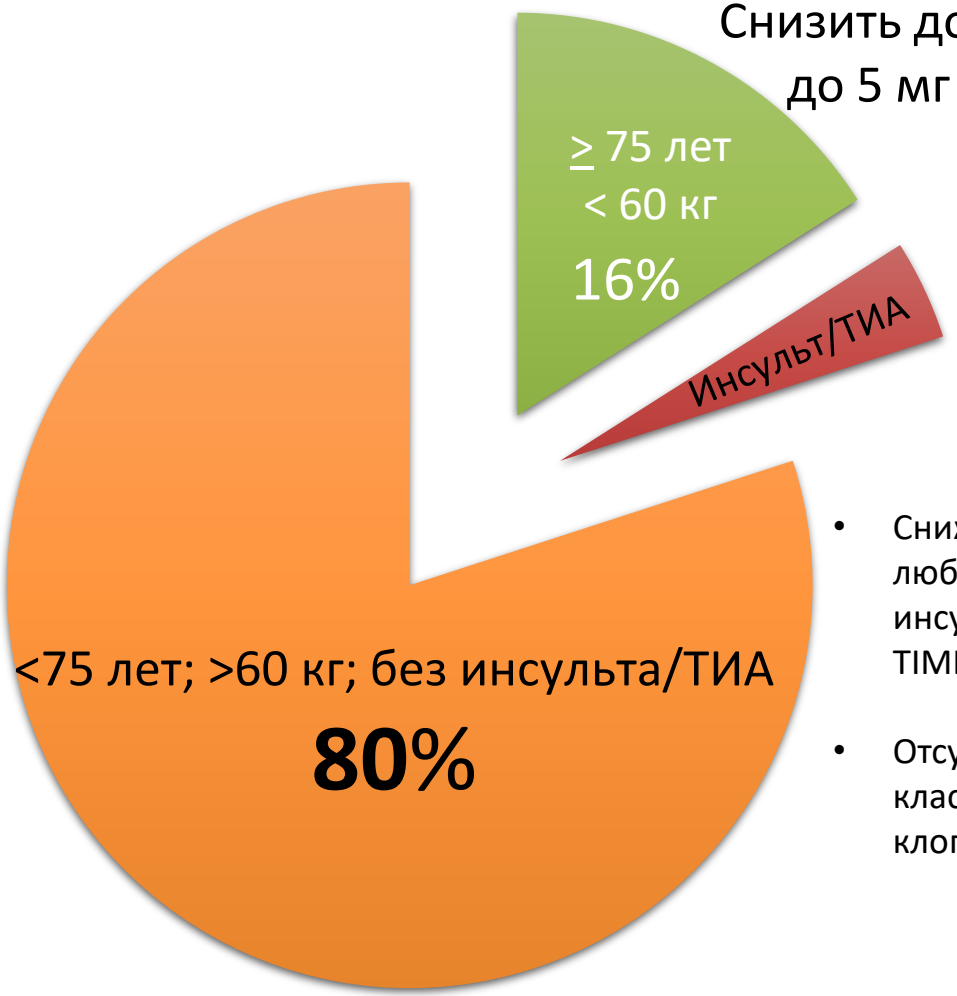
Особенности тикагрелора

- Тикагрелор может использоваться при любой стратегии лечения острого коронарного синдрома
- Более эффективен, чем клопидогрел в общей популяции пациентов с ОКС (но у пациентов с ОКСпST, которым выполнено первичное ЧКВ, тикагрелор не показал преимущества, снижение частоты конечной точки эффективности)
- Одинаково эффективен и безопасен (хотя общее число кровотечений на фоне тикагрелора выше) по сравнению с клопидогрелом при использовании после тромболизиса
- Обратимый (но согласно инструкции должен отменяться за 7 дней до операции)
- Может быть использован для продлённой терапии (более 12 мес после ОКС) у пациентов с высоким риском ишемических событий

Особенности прасугрела

- Прасугрел максимально изучен и показан для пациентов с ОКС и ЧКВ:
  - 99% в TRITON-TIMI 38 получили ЧКВ и 94% - хотя бы один стент. В PLATO с тикагрелором – 64% ЧКВ и 60% хотя бы один стент
- Прасугрел имеет очень быстрое развитие антитромботического эффекта, не уступая даже удвоенной нагрузочной дозе тикагрелора (RAPID-2, Parodi, 2014)
- Уже <u>с 3-го дня</u> превосходит клопидогрел по снижению риска инфаркта (на 19%), тромбоза (на 51%) (TRITON-TIMI 38)
- Через 1 месяц терапии превосходит клопидогрел по снижению риска общей (на 37%) и сердечно-сосудистой (на 38%) смертности. Через 15 месяцев тенденция сохраняется, но не результат не достоверный
- Более высокий риск кровотечений по сравнению с клопидогрелом в общей популяции, <u>поэтому рекомендован для использования только в группах моложе 75 лет и массой тела свыше 60 кг, без инсульта/ТИА в анамнезе, где риск равен клопидогрелу</u>
- Прасугрел противопоказан для консервативного лечения ОКС, а также для тройной терапии (ESC guidelines, инструкция по применению)
- Прасугрел должен быть отменен за 7 дней до плановых оперативных вмешательств

Согласно критериям исследования TRITON Прасугрел способствует значительным клиническим преимуществам у большинства пациентов с ОКС и ЧКВ



Снизить дозу до 5 мг

Прасугрел противопоказан

10 мг 1 раз в день

- Снижение комбинированного исхода (смерть по любой причине, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или нефатальное большое кровотечение по TIMI) на 20% (p<0,001)
- Отсутствие разницы по большим кровотечениям по классификации TIMI (p=0,17) по сравнению с клопидогрелом

Murphy S. A. et al. Eur. Heart J. 2019; 29: 2473-2479

ESC – Европейские рекомендации по лечению пациентов ОКС с пST (2017)

Рекомендации	Класс	Уровень
Аспирин (per os или в/в при невозможности глотания) следует назначать как можно раньше всем пациентам при отсутствии противопоказаний	I	B
Ингибитор $P2Y_{12}$ (прасугрел или тикагрелор) или клопидогрел, если невозможно назначение или противопоказаны первые два должен быть назначен перед (или как самое позднее во время) проведением ЧКВ и прием его должен быть продолжен в течение минимум 12 месяцев при условии отсутствия противопоказаний, таких как повышенный риск развития кровотечения.	I	A
Ингибиторы гликопротенина IIb/IIIa могут быть назначены как дополнительная мера в случае развития феномена no reflow или развитии тромбоза	IIa	C

2017 ESC Guidelines for the management of acutemyocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation European Heart Journal (2017) doi:10.1093/eurheartj/ehx393

ESC – Европейский консенсус по применению двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (2017)

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с ОКС, которые получают консервативную терапию, включая ДАТТ, рекомендуется продолжить прием ингибитора $P2Y_{12}$ (тикагрелора или клопидогрела) в течение 12 мес.	I	A
У пациентов с ОКС с высоким риском кровотечений (PRECISE-DAPT>25) возможно продолжение ДАТТ в течение 6 месяцев после имплантации стента	IIa	B
Тикагрелор предпочтительнее клопидогрела, если только риск кровотечений не превышает пользы от предотвращения ишемических событий	I	B
У пациентов, перенесших ИМ и имеющих высокий риск ишемических событий, получающих только консервативне лечение и хорошо переносящих ДАТТ, не имеющих кровотечений, терапию тикагрелором 60 мг 2 р/д вместе с аспирином следует продолжить более, чем на 12 мес, вплоть до 36 мес	IIb	B
У пациентов, перенесших ИМ, которым не был имплантирован коронарный стент и хорошо переносящих ДАТТ, не имеющих кровотечений, не подходящих для назначения тикагрелора, прием клопидогрела 75 мг/сут вместе с аспирином может быть продолжен более, чем на 12 мес	IIb	C
Прасугрел не рекомендован к применению у пациентов с ОКС, получающих только консервативную терапию	III	B

2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS European Heart Journal (2017) doi:10.1093/eurheartj/ehx419

ESC – Европейские рекомендации по лечению пациентов ОКС без пST (2020)

Рекомендация	Класс	Уровень
Аспирин рекомендован всем пациентам для всех пациентов без противопоказаний в начальной дозе 150-300 мг и далее 75-100 мг/сут	I	A
Ингибитор $P2Y_{12}$ рекомендован в дополнение к аспирину и назначается на 12 мес пациентам без противопоказаний и очень высокого риска кровотечений. Возможны следующие опции:	I	A
Прасугрел у пациентов ранее не получавших ингибиторы $P2Y_{12}$, которым планируется ЧКВ (60 мг НД, далее 10 мг 1 р/д, 5 мг 1 р/д у лиц 75 лет и старше или с весом < 60 кг	I	B
Тикагрелор вне зависимости от планируемой стратегии лечения (180 мг НД, далее 90 мг 2 р/д)	I	B
Клопидогрел только если недоступны прасугрел или тикагрелор или они противопоказаны (300-600 мг НД, далее 75 мг/сут)	I	C
Прасугрел следует предпочесть тикагрелору у пациентов с ОКС без подъема ST, которым планируется проведение ЧКВ	IIa	B
Предварительное назначение ингибиторов $P2Y_{12}$ м. б. рассмотрено у пациентов с ОКС без подъема ST, которым не планируется проведение ЧКВ в ранние сроки и не имеющих высокого риска кровотечений	IIb	C
Предварительное назначение ингибиторов $P2Y_{12}$ не рекомендовано у пациентов с ОКС без подъема ST, которым планируется проведение ЧКВ в ранние сроки и коронарная анатомия у которых неизвестна	III	A

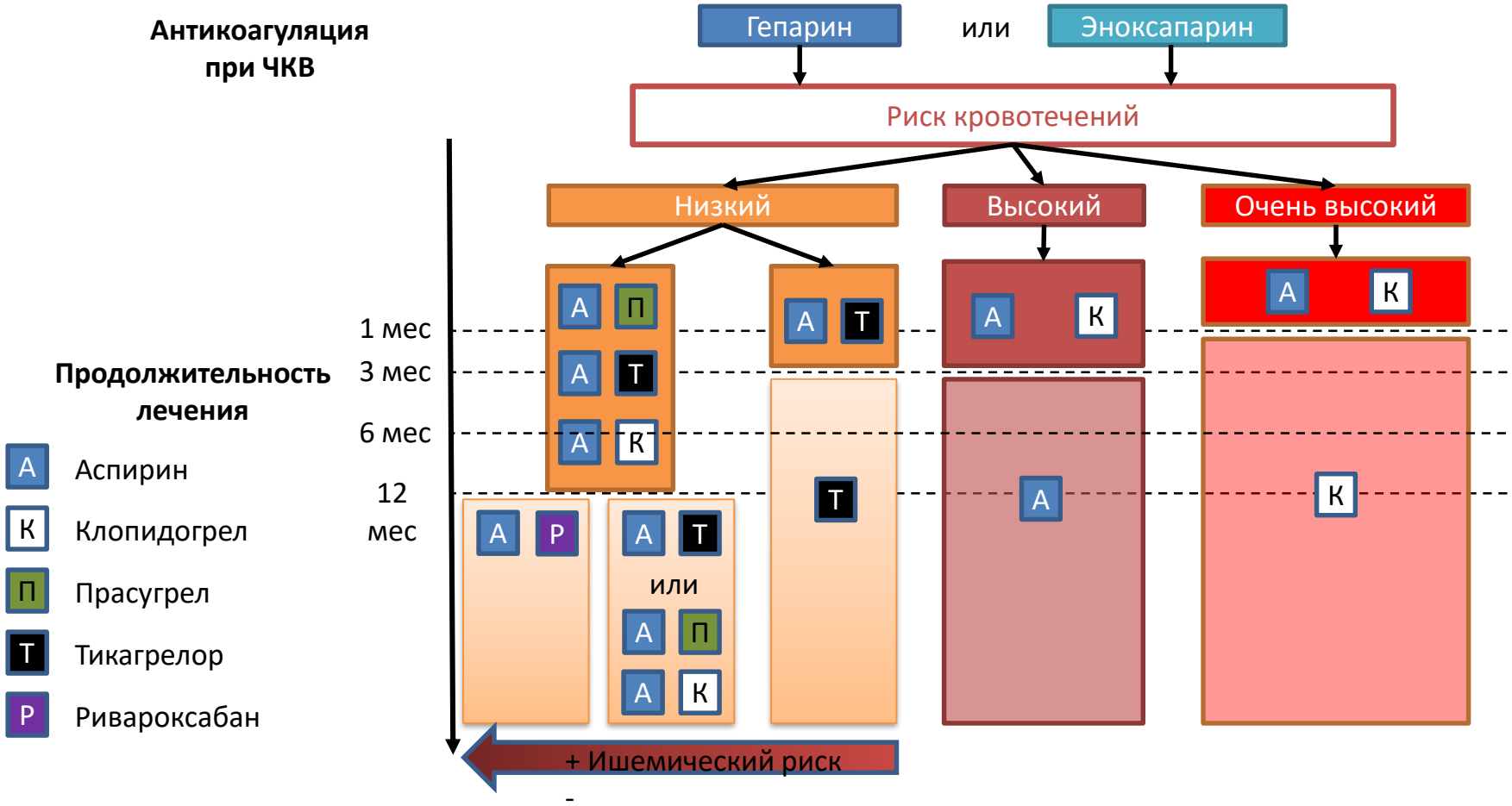
European Heart Journal (2020) 0, 00, 1-79; 10.1093/eurheartj/ehaa575

ESC – Европейские рекомендации по лечению пациентов ОКС без пST (2020)

Рекомендация	Класс	Уровень
Добавление второго антитромбоцитарного препарата к аспирину для продленной профилактики (>12 мес) должно быть рассмотрено у пациентов с высоким риском ишемических событий и низким риском больших и жизнеугрожающих кровотечений	IIa	A
Добавление второго антитромботического препарата к аспирину для продолжительного применения может быть рассмотрено у пациентов со средним риском ишемических событий при отсутствии противопоказаний (высокий риск больших и жизнеугрожающих кровотечений)	IIb	A
У пациентов после ОКС без инсульта или ТИА в анамнезе и с высоким риском ишемических событий и низким риском кровотечений, получающих аспирин и клопидогрел м. б. рассмотрено назначение ривароксабана 2,5 мг 2 р/д на 12 мес	IIb	B
После имплантации стента при высоком риске кровотечений (PRECISE-DAPT>25 или наличие критериев ARC-HBR) должна быть рассмотрена отмена ингибитора P2Y12 через 3 мес	IIa	B
После имплантации стента у пациентов, получающих ДАТТ отмена аспирина должна быть рассмотрена через 3-6 мес на основании оценки баланса между рисками кровотечений и ишемических событий	IIa	A
Деэскалация (замена прасугрела или тикагрелора на клопидогрел) м. б. рассмотрена в качестве алтернативной стратегии у пациентов не подходящих для назначения мощных ингибиторов $P2Y_{12}$	IIb	A

European Heart Journal (2020) 0, 00, 1-79; 10.1093/eurheartj/ehaa575

Антитромботическая терапия при ОКС без подъёма ST



European Heart Journal (2020) 0, 00, 1-79; 10.1093/eurheartj/ehaa575

Исследование PLATO: Тикагрелор **не способствует снижению общей смертности** по сравнению с клопидогрелом при ОКС с подъемом ST

Table 3. Kaplan–Meier Estimates of Event Rates for Efficacy End Points

	Ticagrelor (n=3752), n (%)	Clopidogrel (n=3,792), n (%)	HR (95% CI)	*P*
Primary end point				
CV death/MI/stroke	331 (9.4)	384 (10.8)	0.87 (0.75–1.01)	0.07
Secondary end points				
CV death/MI (excluding silent)	294 (8.4)	360 (10.2)	0.82 (0.71–0.96)	0.01
All-cause mortality/MI (excluding silent)/stroke	344 (9.8)	401 (11.3)	0.87 (0.75–1.00)	0.05
CV death/total MI/stroke/SRI/RI/TIA/arterial thrombotic events	466 (13.3)	538 (15.0)	0.87 (0.77–0.99)	0.03
MI (excluding silent)	159 (4.7)	201 (5.8)	0.80 (0.65–0.98)	0.03
Stroke	56 (1.7)	35 (1.0)	1.63 (1.07–2.48)	0.02
Nonhemorrhagic stroke	42 (1.2)	27 (0.8)	1.58 (0.97–2.56)	0.06
Hemorrhagic stroke	11 (0.3)	7 (0.2)	*	
Stroke, unknown	4 (0.1)	1 (0.0)	*	
Fatal stroke	14 (0.37)	6 (0.16)	2.36 (0.91–6.14)	0.08
All-cause mortality	175 (5.0)	216 (6.1)	0.82 (0.67–1.00)	0.05
CV death	159 (4.5)	195 (5.5)	0.83 (0.67–1.02)	0.07
Non-CV death	16 (0.5)	21 (0.7)	0.77 (0.40–1.48)	0.43

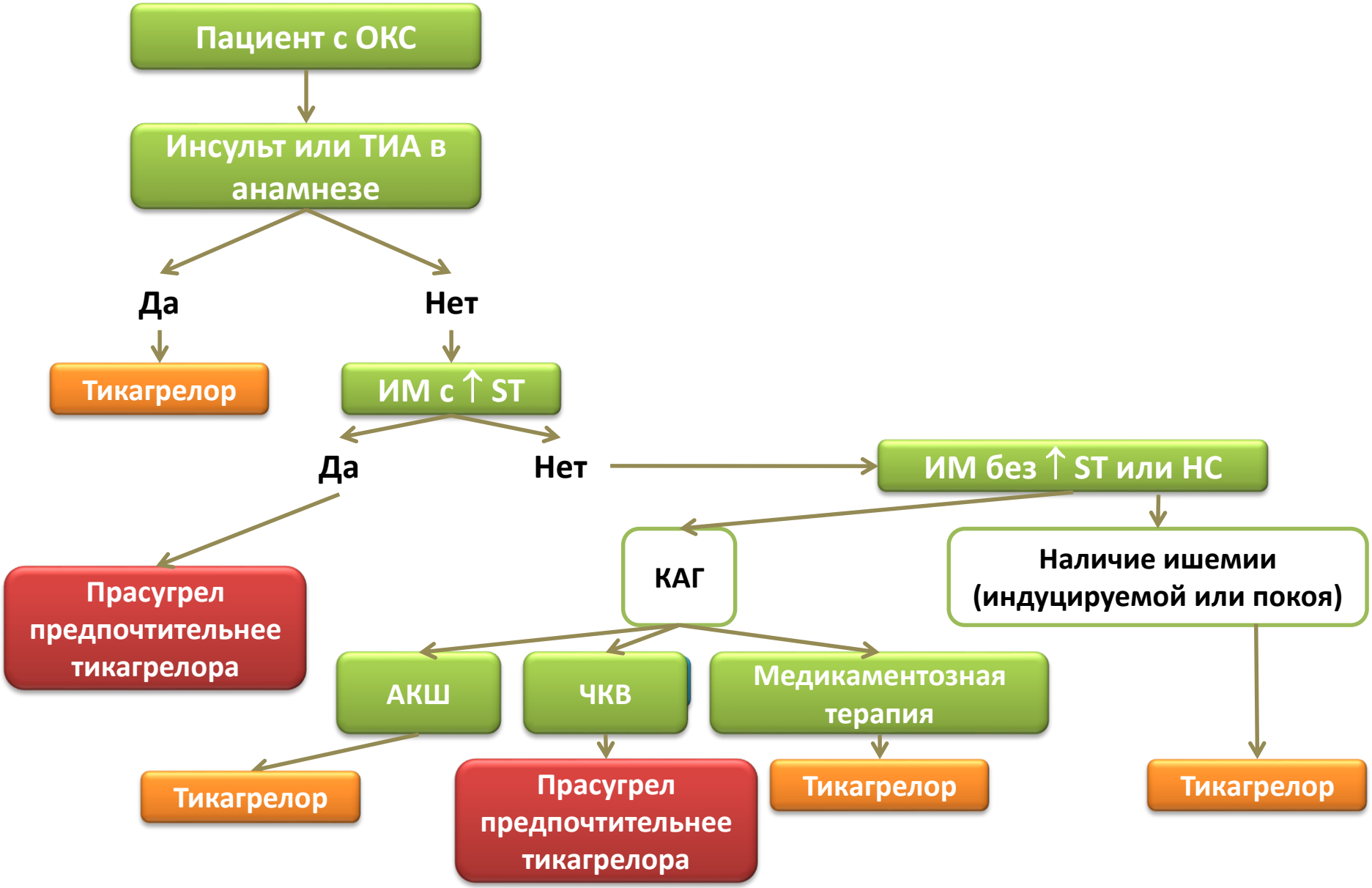
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582

Исследование PLATO: Тикагрелор **не способствует снижению общей смертности** по сравнению с клопидогрелом, если при ОКС выбрана тактика ангиопластики

	Invasive management N = 13,408 HR, 95% CI, p	Coronary angioplasty N = 11,520 HR, 95% CI, p	Coronary artery bypass grafting N = 1,884 HR, 95% CI, p	Medical treatment N = 5,216 HR, 95% CI, p
Primary composite endpoint	0.84 [0.75; 0.94] p=0.0025	0.88 [0.78; 0.99] p=0.04	1.01 [0.70; 1.46] p=0.961	0.78 [0.67; 0.90] p=0.0006
Total mortality	0.82 [0.68; 0.98] p=0.025	0.92 [0.75; 1.11] p=0.379	0.49 [0.28; 0.85] p=0.011	0.72 [0.59; 0.87] p=0.0006

Haute autorite de sante (HAS), Transparency committee, 07.2011

Предлагаемый алгоритм выбора ингибитора $P2Y_{12}$



Jnaid H. N Engl J Med 2019; 381:1582-1585