



Антиромботические препараты: показания, тактика применения

*Н. П. Васильева
доцент кафедры факультетской и
госпитальной терапии*

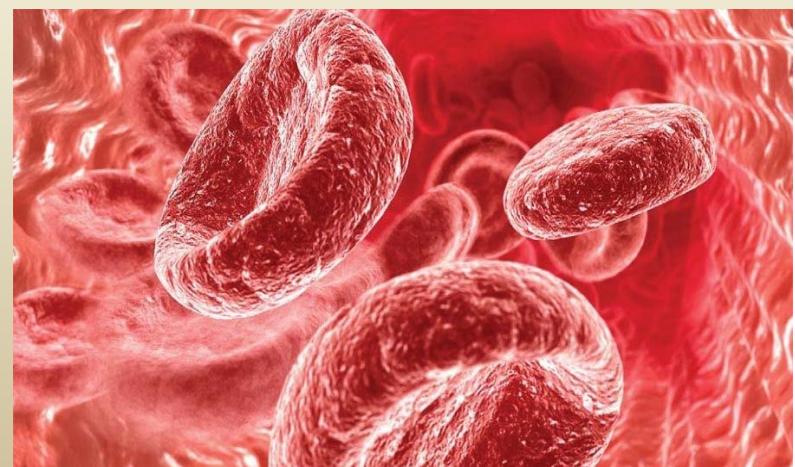
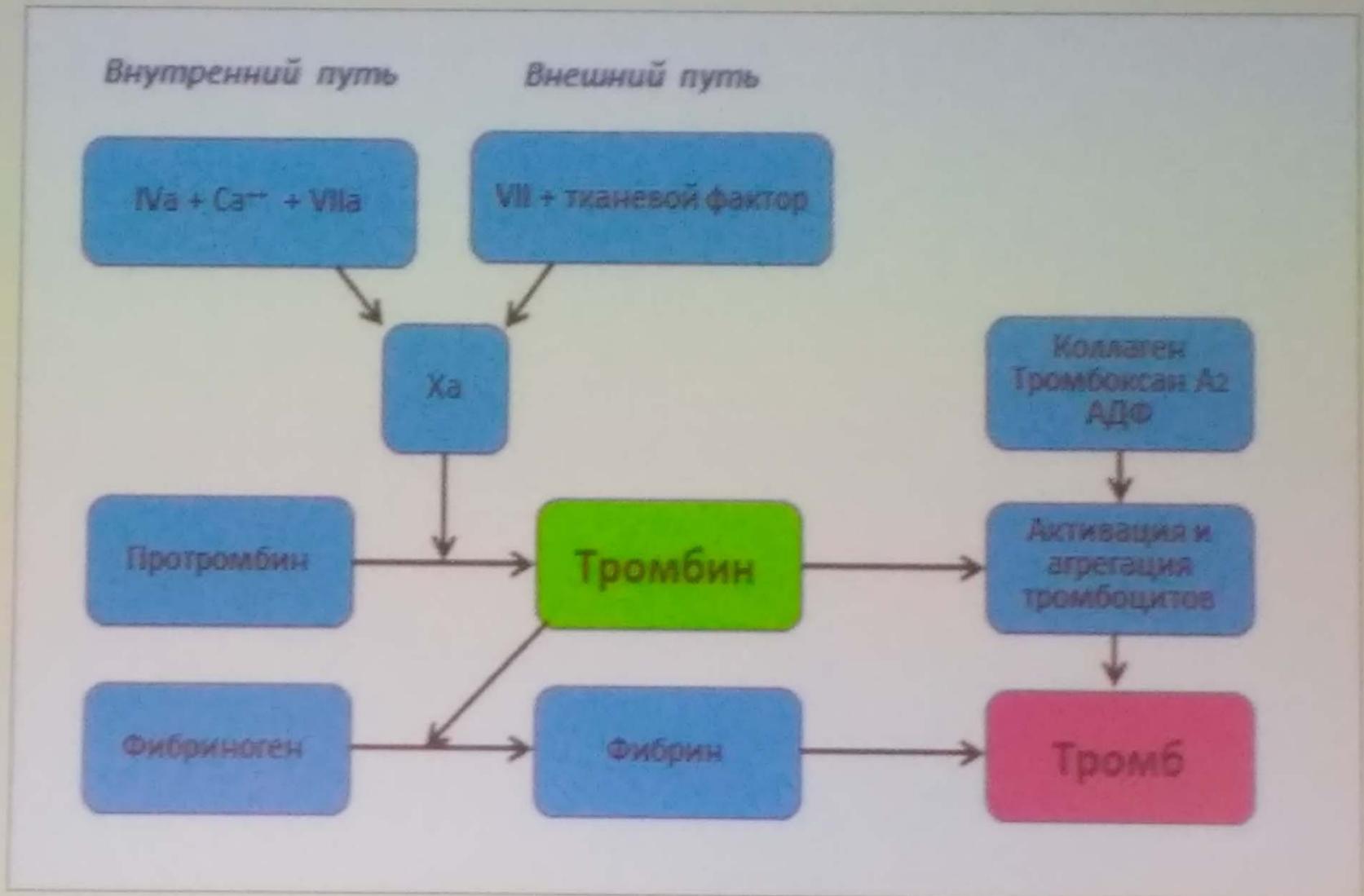
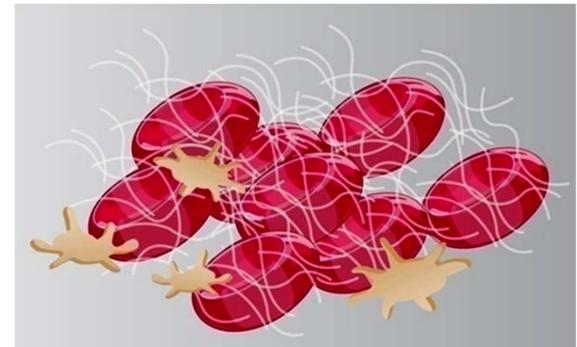
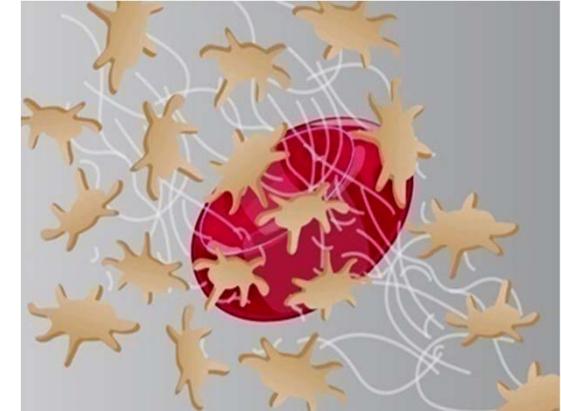


Схема процесса тромбообразования



Виды тромбов

- В артериях образуются **белые тромбы**, состоящие в основном из тромбоцитов.
- Эти тромбы – **причины инфарктов миокарда и ишемических инсультов**
- В венах, полостях сердца (ушке левого предсердия) формируются **красные тромбы**, состоящие в основном из эритроцитов



- Антикоагулянты препятствуют развитию венозных тромбозов, антиагреганты - артериальных!

Антиагреганты

Антиагреганты - лекарственные средства, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов



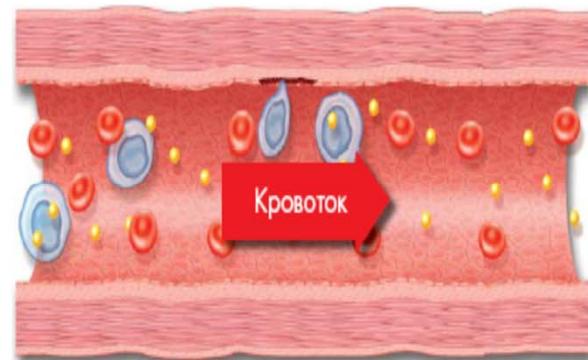
ПЛАГРИЛ®

клопидогрел гидросульфат

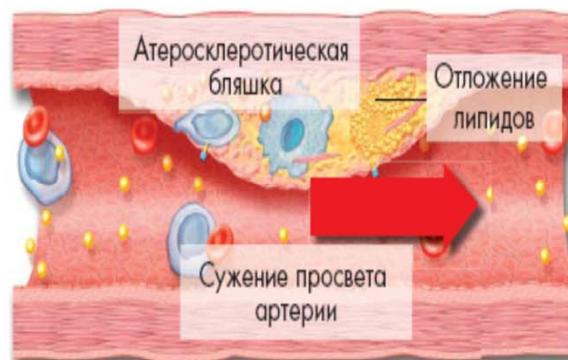
Патогенетические механизмы атеротромбоза

- Эндотелиальная дисфункция
- Воспаление в атероме
- Эрозия атеромы или повреждение эндотелия вблизи бляшки и обнажение субэндотелиальных структур

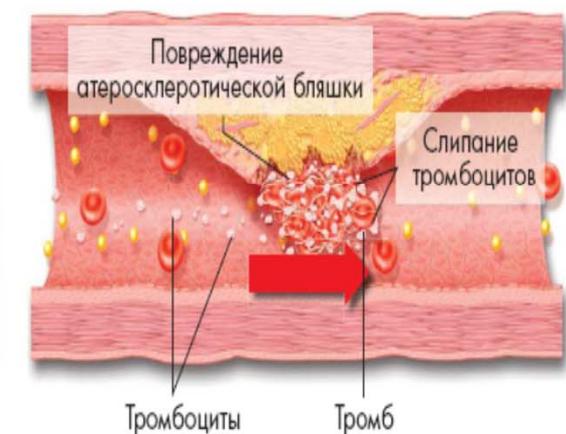
Артерия в норме



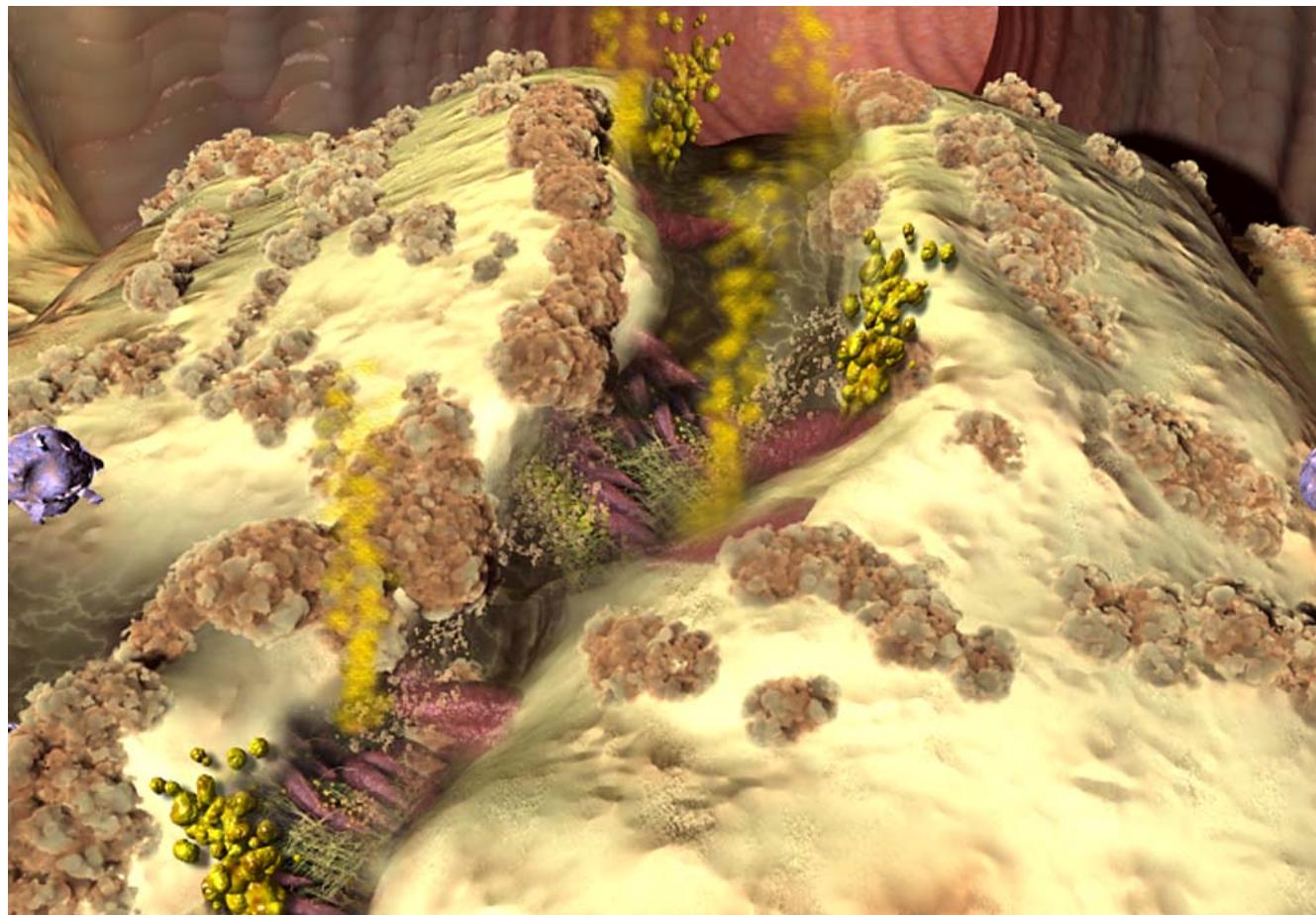
Атеросклеротически измененная артерия



Атеротромбоз

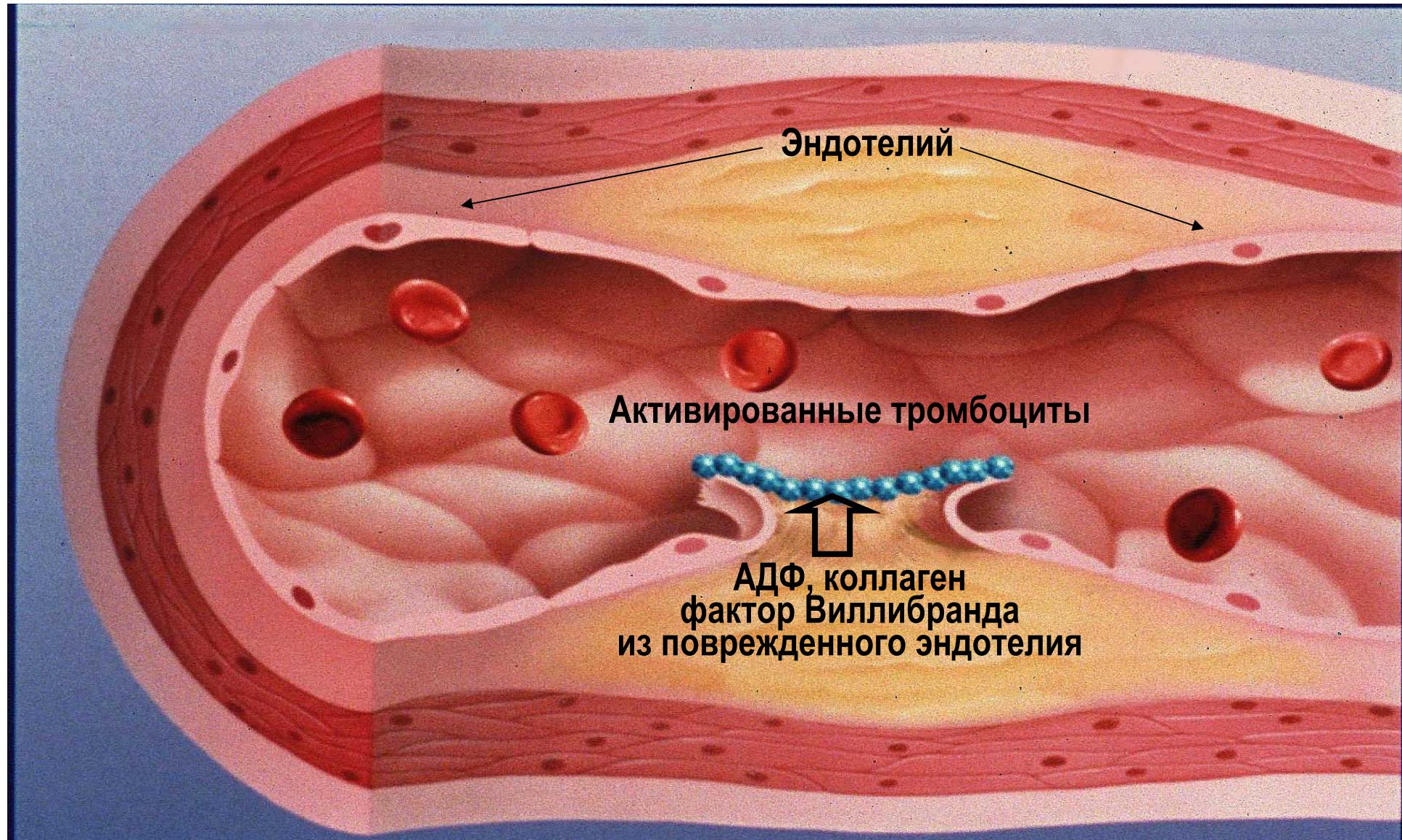


ЗАПУСК ТРОМБОЦИТАРНОГО КАСКАДА

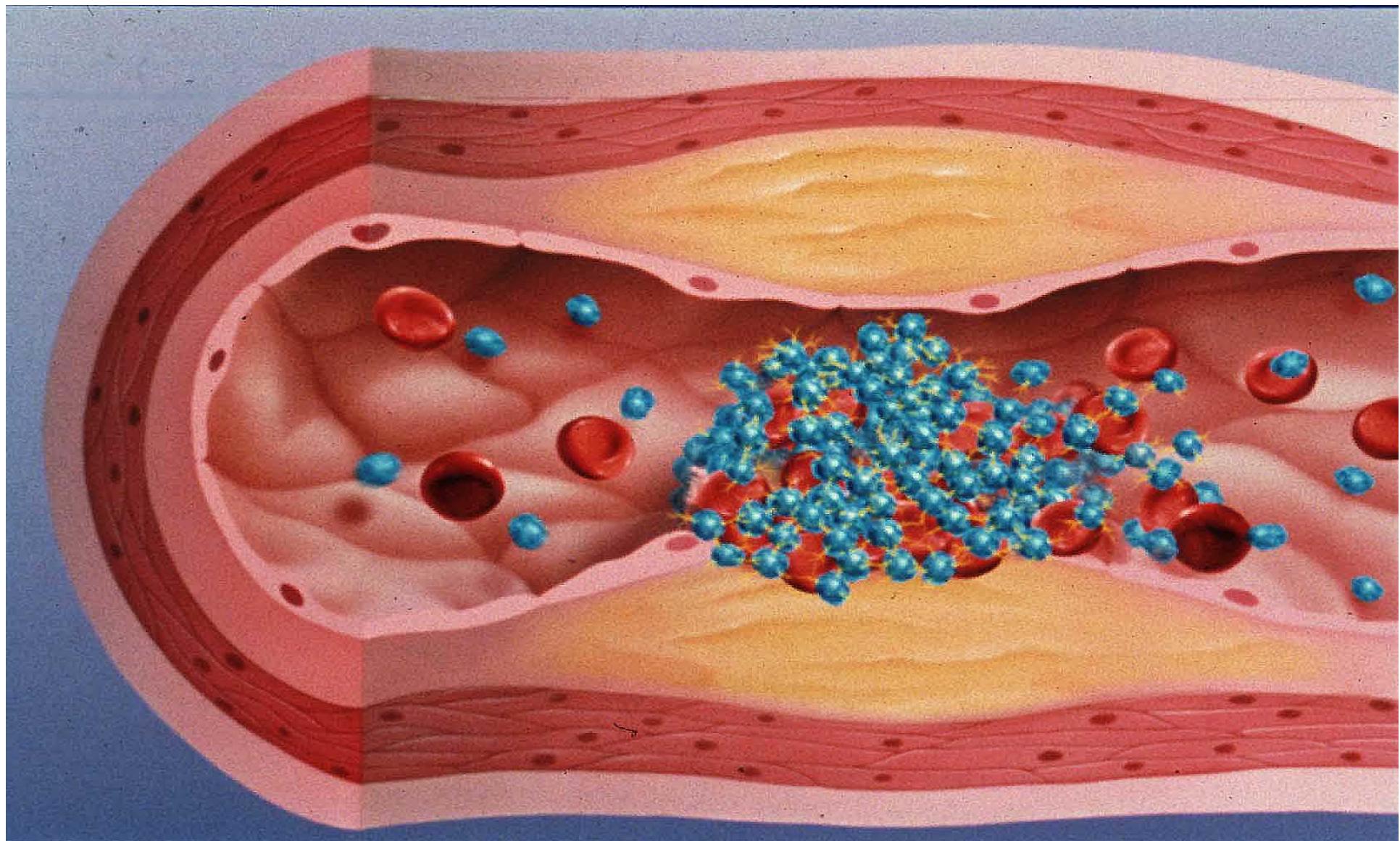


Спонтанный разрыв бляшки - обнажение субэндотелиальных структур
(коллаген, v Wf)

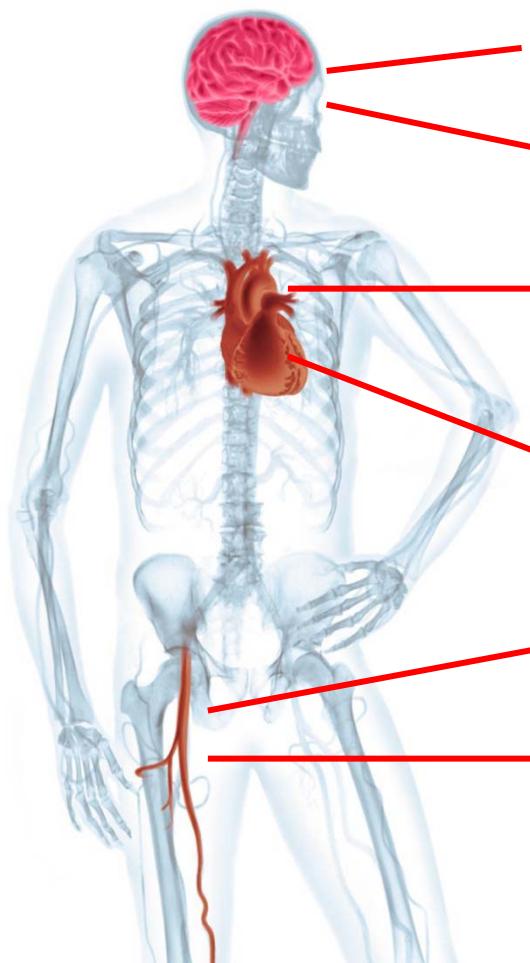
АДГЕЗИЯ ТРОМБОЦИТОВ



АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ



Основные артериальные бассейны для тромботических катастроф



- Преходящее нарушение мозгового кровообращения (ТИА)
- Ишемический инсульт
- Стенокардия
- Острый коронарный синдром (Инфаркт миокарда)
- Перемежающаяся хромота
- Критическая ишемия конечностей, боли в покое, гангрена, некроз



Профилактика и лечение атеротромбоза

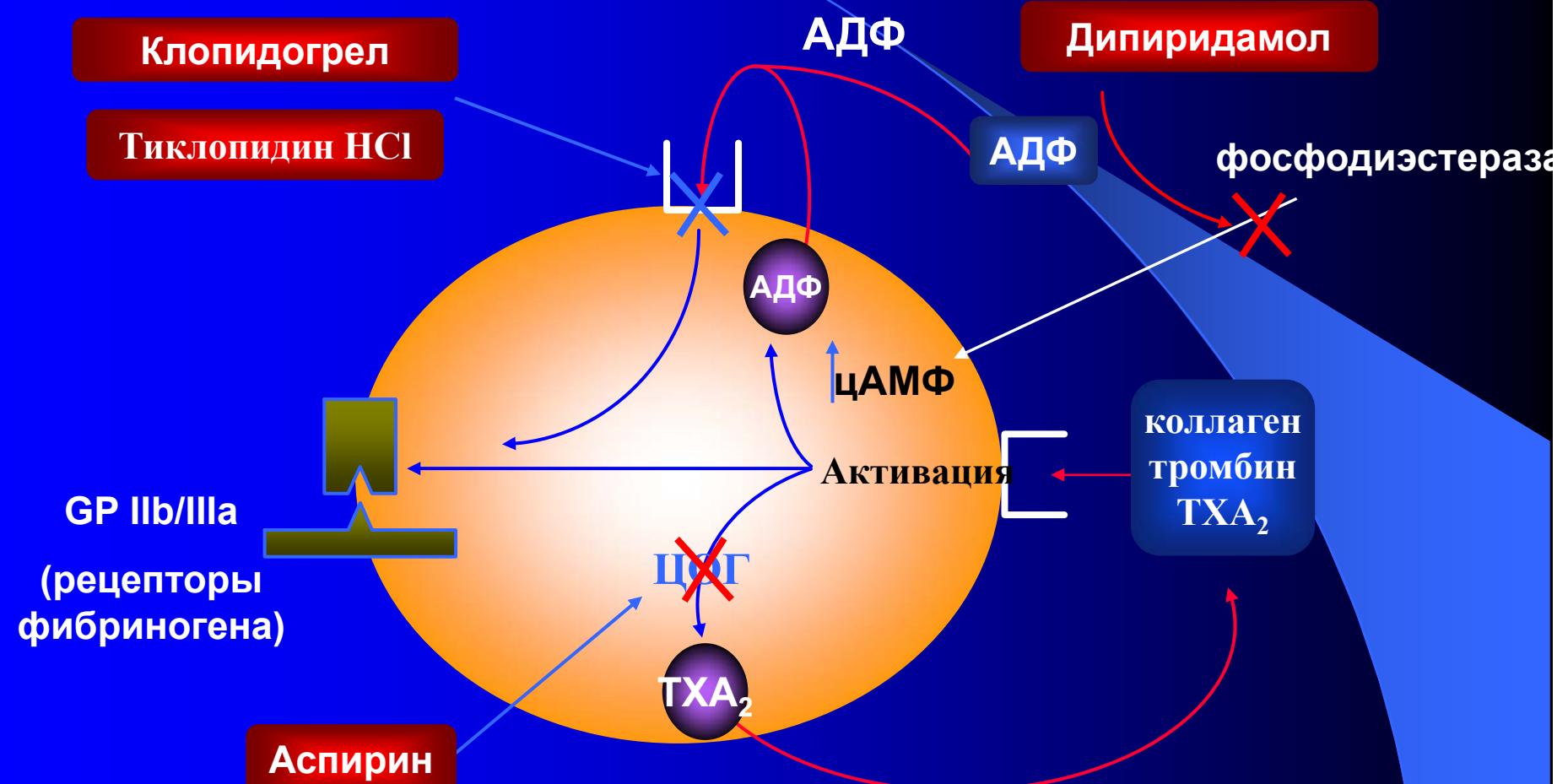
- **Воздействие на тромбоз** – антиагреганты, антикоагулянты (прямые, непрямые).
- **Воздействие на атеросклероз** – статины, иАПФ, БРА, антагонисты Са...

Антитромбоцитарные препараты



- **Ингибитор ЦОГ-1** - Ацетилсалициловая кислота
- **Ингибиторы P2Y12 рецепторов** –
(клопидогрел, тикагрелор, прасугрел)
- **Ингибиторы фосфодиэстеразы** (дипиридамол, пентоксифиллин)
- **Анtagонисты гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa** (абсиксимаб, эптифибатид, тирофибан, монафрам)

Механизмы действия антитромбоцитарных препаратов



АДФ – аденоzin дифосфат, ЦАМФ – цикло аденоzinмонофосфатаза, ТХА₂ - тромбоксан A₂;
ЦОГ - циклооксигеназа; GP=гликопротеин.

1. Schröder K. *Platelets*. 1993;4:252-261.
2. Schafer AI. *Am J Med*. 1996;101:199-209.

Ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов



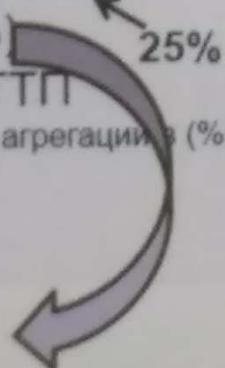
	Клопидогрел	Тикагрелор
Класс	Тиенопиридин	Триазолопириимидин
Обратимость действия на тромбоциты	Необратимо	Обратимо
Активация	Пролекарство	Активный препарат
Появление эффекта	2-4 ч.	30 мин
Продолжительность действия	3-10 дней	3-4 дней
Отмена перед крупной операцией	5 дней	3 дня

Особенности при приеме ингибиторов P2Y12 рецепторов

клопидогрел

Нет ограничения
по возрасту
весу

- прием 1 раз/день
- есть резистентность
- аллергия (6%)
- нет случаев ТТП
- Max ингибиования агрегации в (%) 30-50



Кортикоиды,
антигистаминные 10±8 дней
Campbell K. et al. Am J Cardiol.
2011;107(6):812

prasugrel

Ограничения
возраст < 75 лет
вес > 60 кг

- прием 1 раз/день
- есть резистентность
Bonello L. JACC 2011
- ↑ кровотечений
Max ингибиования агрегации в (%) 70-80

Trilogy ACS Trial
Нет различий в эффекте
клопидогрела и прасугрела (17
месяцев) у больных ОКС, не
подвергшихся реваскуляризации
ECC 2012

тикагрелор

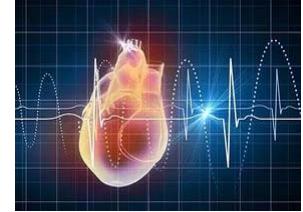
Нет ограничения
по возрасту
весу

- прием 2 раза/день
- есть резистентность
Jeong Y. Am Heart J. 2012
- диспноэ (15%) 5%
- нарушения ритма
- повышение креатинина
- ↑ кровотечений
- Max ингибиования агрегации в (%) 80-90

Eur Heart J. 2011;32:3049-3054

Причины назначения длительной терапии антиагрегантами:

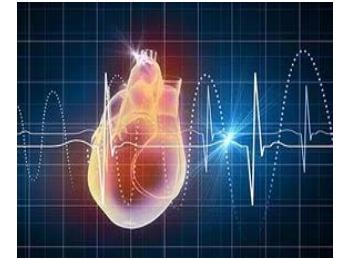
- 1. Острый и перенесенный инфаркт миокарда
- 2. Нестабильная стенокардия.
- 3. ХИБС
- 4. Ишемический инсульт
- 5. Чреспокожная коронароангиопластика со стентированием
- 6. Фибрилляция / трепетание предсердий (редко)
- 7. Чреспокожные вмешательства на периферических артериях
- 8. Антифосфолипидный синдром



Первичная и вторичная профилактика атеротромбоза

- **Моноантитромбоцитарная терапия**
- **Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ)**
- **Тройная антитромботическая терапия
(2 антиагреганта+антикоагулянт)**

Первичная профилактика (антиромбоцитарная терапия)



- Антиромбоцитарная терапия не рекомендована пациентам, не имеющим ССЗ в связи с повышенным риском больших кровотечений (III В)
- Аспирин оказался неэффективным в предотвращении СС-смерти даже у пациентов старших возрастных групп с ФР (АГ, СД, ГЛП)
- При отсутствии клинических проявлений атеросклероза не улучшает прогноза и комбинированная терапия (аспирин + клопидогрел)

- В исследования ARRIVE, ASCEND и ASPREE включались пациенты с высокими значениями расчетных значений СС риска, сахарным диабетом и престарелые пациенты, соответственно. Именно публикация результатов перечисленных исследований в 2018г. и явилась причиной проведения нового мета-анализа, опубликованного в журнале JAMA в начале 2019г.



Эффективность аспирина в первичной профилактике у пациентов с СД (ASCEND)

n-15480

Пациенты с СД, но без сосудистых событий

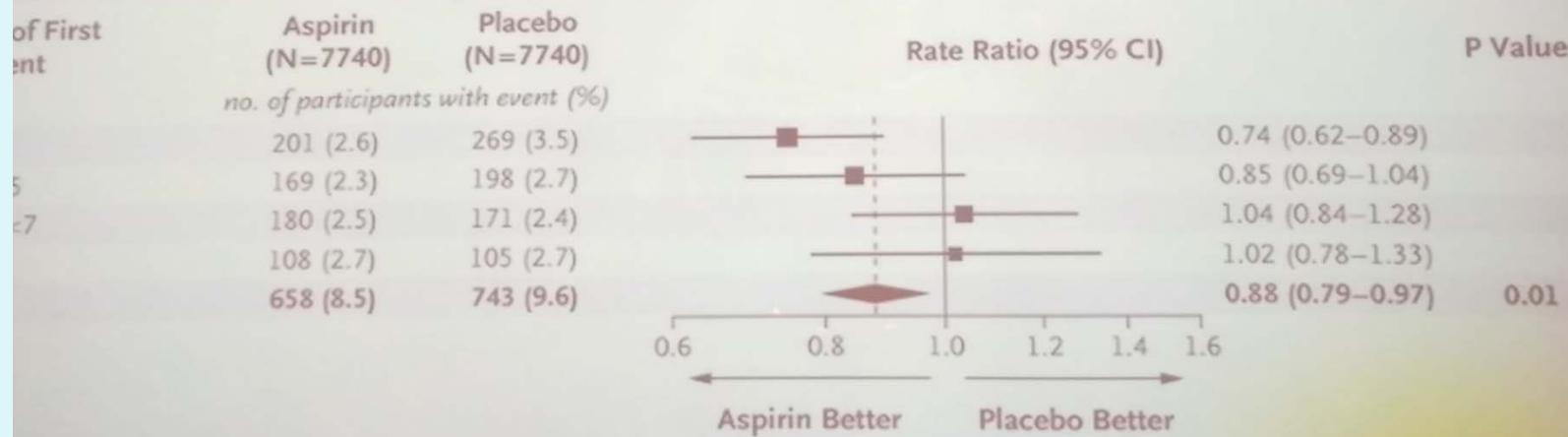
Период наблюдения - 7,4 года

Effects of Aspirin for Primary Prevention in persons with Diabetes;
www.antitromb.ru

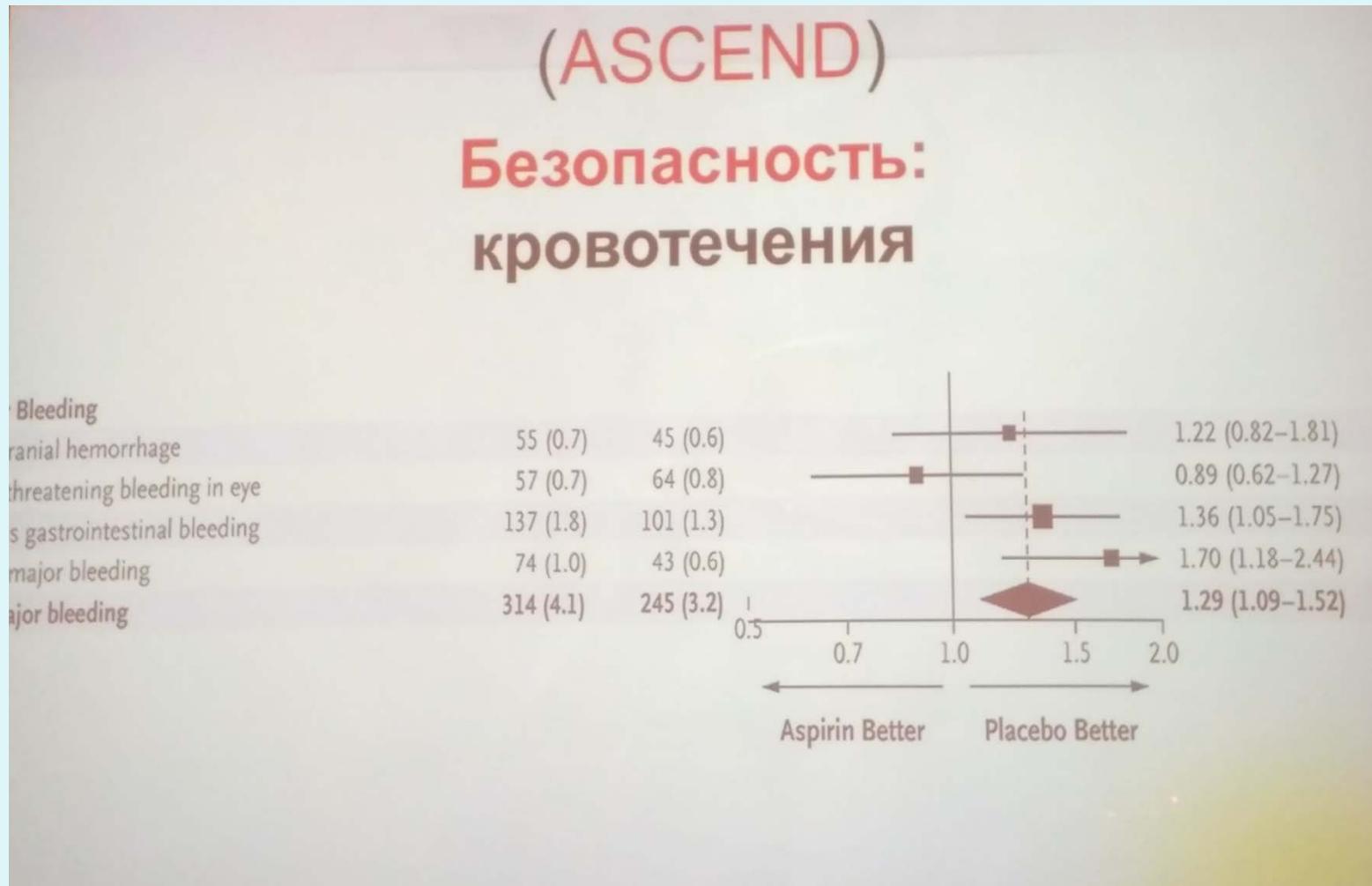
(ASCEND)

Эффективность: инфаркт миокарда, инсульт/ТИА, смерть

† Serious Vascular Event, According to Year of Follow-up



Относительный риск кровотечений увеличился на 29%,
абсолютный – на 0,9%



В анализ были включены данные из 13 проспективных плацебо-контролируемых исследований (число пациентов – 164.225

Использование аспирина снижало частоту ССО на 11%, увеличивая риск серьезных кровотечений на 43%. Число пациентов, которых нужно было пролечить для профилактики одного СС-события, составило 265, для развития кровотечений – 210.

Т. о., суммарных преимуществ от подобной терапии выявлено не было. Также не было продемонстрировано защитного действия аспирина в отношении риска развития онкологических заболеваний и смертности от онкологических заболеваний

С целью первичной профилактики
антитромбоцитарные препараты



Атеросклеротическое поражение
брахиоцефальных артерий (стенозы $\geq 50\%$)

2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS

The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Рекомендации по ДААТ у пациентов со стабильной ИБС после ЧКВ

У пациентов со стабильной ИБС после стентирования КА ДААТ, включающая клопидогрел и АСК, как правило, рекомендуется в течение 6 мес, независимо от типа стента.

Независимо от запланированной длительности ДААТ, предпочтительна имплантация стента с лекарственным покрытием.

У пациентов со стабильной ИБС и высоким риском кровотечения (PRECISE-DAPT \geq 25), должно быть рассмотрен проведение ДААТ в течение 3 мес.

У пациентов со стабильной ИБС, которым выполнена пластика КА с использованием покрытого лекарством баллона, должна быть рассмотрена ДААТ в течение 6 мес.

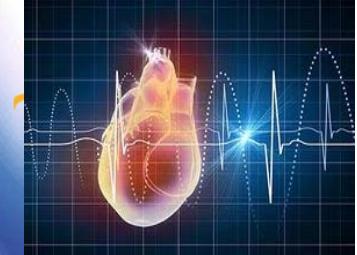
У пациентов со стабильной ИБС после установки биорезорбирующихся скаффолдов должна быть рассмотрена ДААТ продолжительностью не менее 12 мес.

У пациентов со стабильной ИБС, перенесших ДААТ без геморрагических осложнений, с низким риском кровотечения, но высоким ишемическим риском, может быть рассмотрено продление ДААТ (клопидогрел и АСК) на срок от 6 до 30 мес.

У пациентов со стабильной ИБС, которым по соображениям безопасности назначена ДААТ на 3 мес, может быть рассмотрено сокращение ДААТ до 1 мес.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with stable CAD treated with coronary stent implantation, DAPT consisting of clopidogrel in addition to aspirin is generally recommended ^c for 6 months, irrespective of the stent type. ^{100,101,104,126–130}	I	A
Irrespective of the intended DAPT duration, DES ^c is the preferred treatment option. ^{129–132}	I	A
In patients with stable CAD considered at high bleeding risk (e.g. PRECISE-DAPT \geq 25), DAPT for 3 months ^d should be considered. ^{105,106}	IIa	B
In patients with stable CAD treated with drug-coated balloon, DAPT for 6 months should be considered. ^{122,124,133}	IIa	B
In patients with stable CAD treated with bioresorbable vascular scaffolds, DAPT for at least 12 months should be considered.	IIa	C
In patients with stable CAD who have tolerated DAPT without a bleeding complication and who are at low bleeding but high thrombotic risk, continuation of DAPT with clopidogrel for >6 months and ≤ 30 months may be considered. ^{107–109}	IIb	A
In patients with stable CAD in whom 3-month DAPT poses safety concerns, DAPT for 1 month ^e may be considered.	IIb	C

Пациенты с высоким риском ишемических осложнений



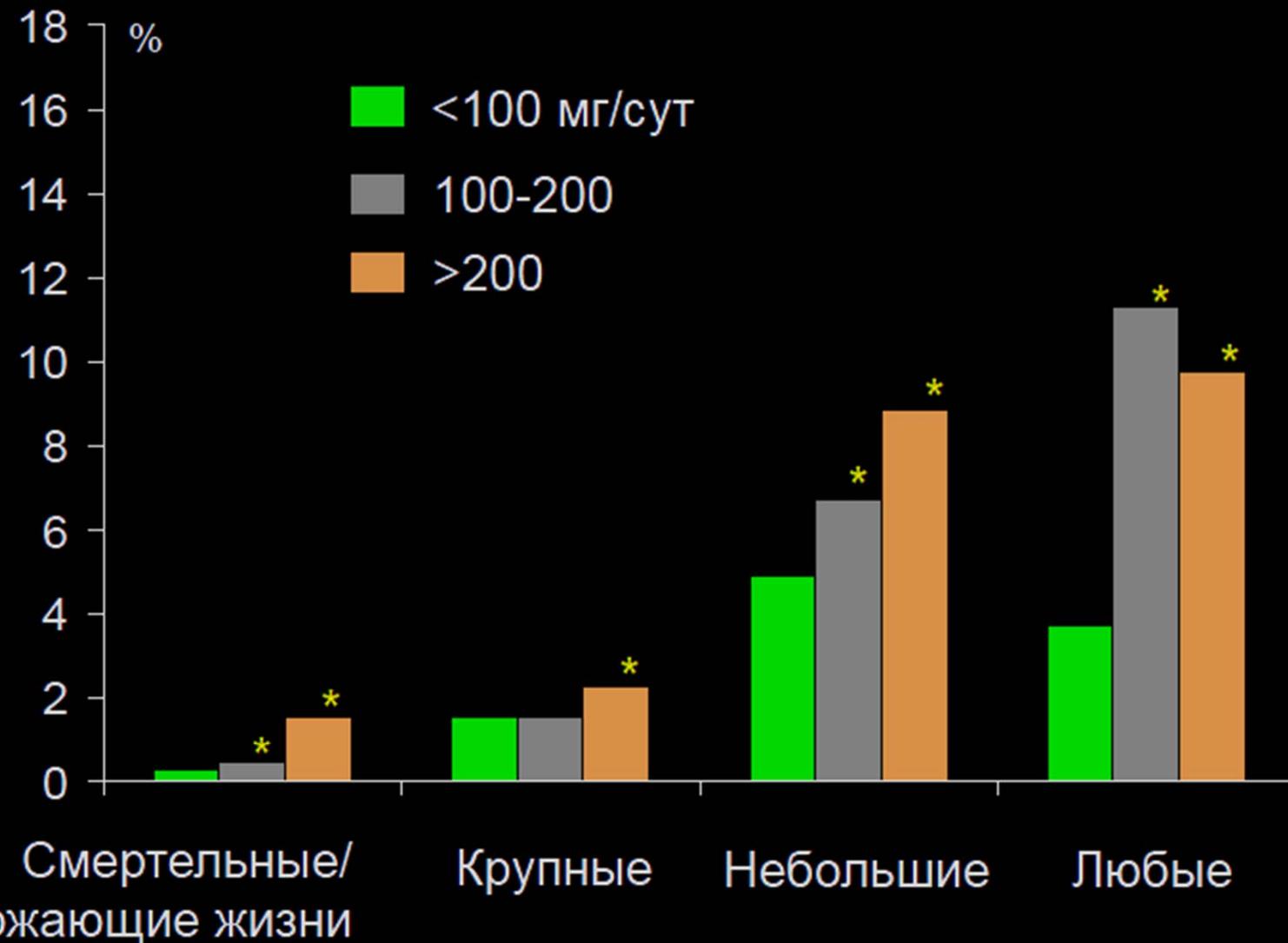
- Предыдущий тромбоз стента на адекватной АТТ
- Диффузное многососудистое поражение, особенно у пациентов с сахарным диабетом
- Хроническая болезнь почек (<60 мл/мин)
- Имплантация 3 и более стентов
- Стентирование 3 и более стенозов
- Стентирование хронической окклюзии

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

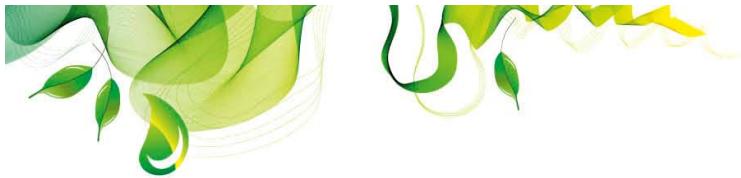
Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия	1
Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 – 2
Инсульт	1
Кровотечение	1
Лабильное МНО	1
Возраст >65 лет	1
Прием наркотиков или алкоголя(по 1 баллу)	1 - 2

При наличии 3 и более факторов риска
– высокий риск кровотечений

Доза аспирина и кровотечения Мета-анализ 31 исследования (n=192 036)

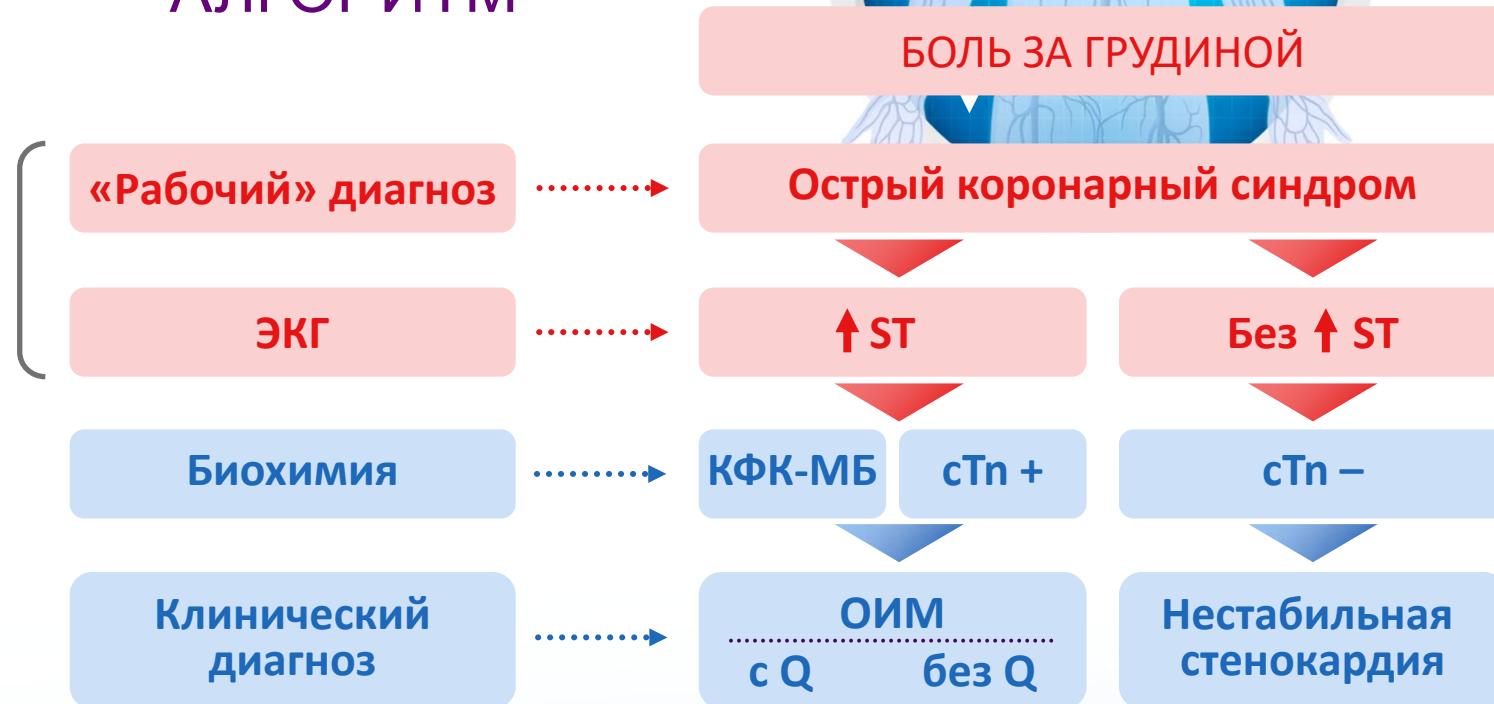
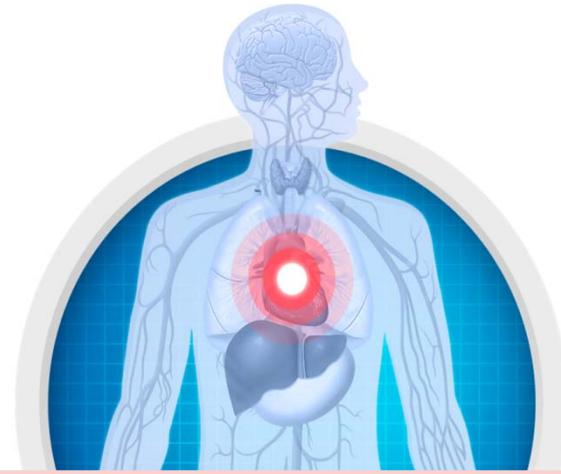


* p<0,05 в сравнении с дозой <100 мг/сут



ОКС:

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ



По Hamm et al. Lancet 2001; 358: 1533-38



Антитромботическая терапия при ОКС



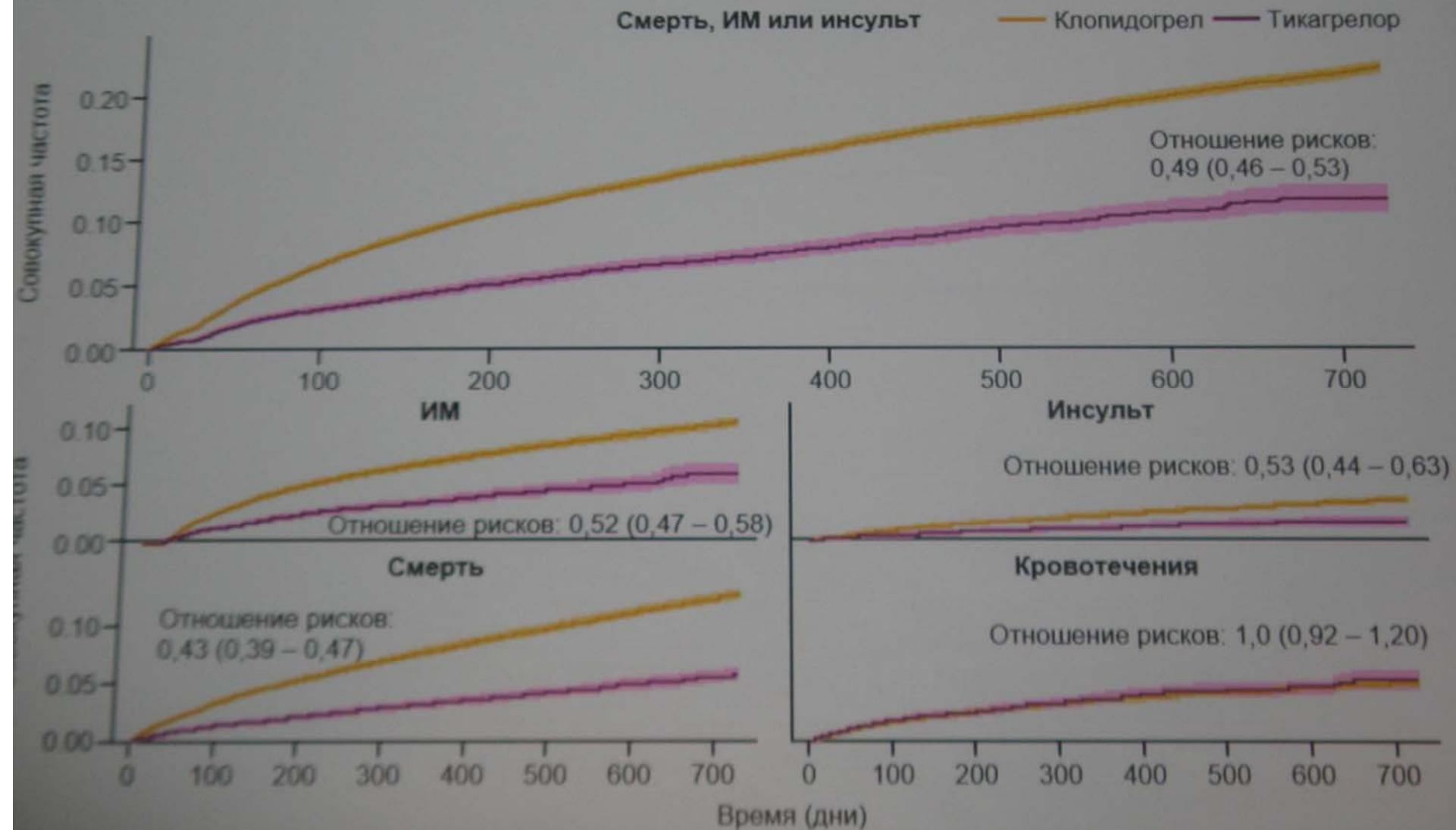
ОКС пST

- **Аспирин всем независимо от стратегии лечения (IA)**
- **Блокатор P2Y12 в добавлении к аспирину длительностью до 12 мес при низком риске кровотечений (IA) и 6 мес – при высоком риске (IIa B) независимо от типа стента (IA)**
- **Тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг, далее 90 мг 2 раза/сут**
- **Прасугрел в нагрузочной дозе 60 мг, далее 10 мг 1 раз/сут**
- **Клопидогрел в нагрузочной дозе 300-600 мг, далее 75 мг/сут, если тикагрелор и прасугрел недоступны или противопоказаны**

ОКС бпST

- **Аспирин всем пациентам независимо от стратегии лечения**
- **Блокатор P2Y12 в добавлении к аспирину длительностью до 12 мес (низкий риск кровотечений) и до 6 мес (высокий риск кровотечений) независимо от типа стента**
- **Тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг, далее 90 мг 2 раза/сут у пациентов с умеренным и высоким риском ишемических событий**
- **Прасугрел при известной анатомии КА в нагрузочной дозе 60 мг, далее 10 мг/сут**
- **Клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг, далее 75 мг/сут, если тикагрелор и прасугрел недоступны или больной нуждается в лечении а/коагулянтами**

Исследование PRACTICAL. Исходы до коррекции данных



Шкала GRACE

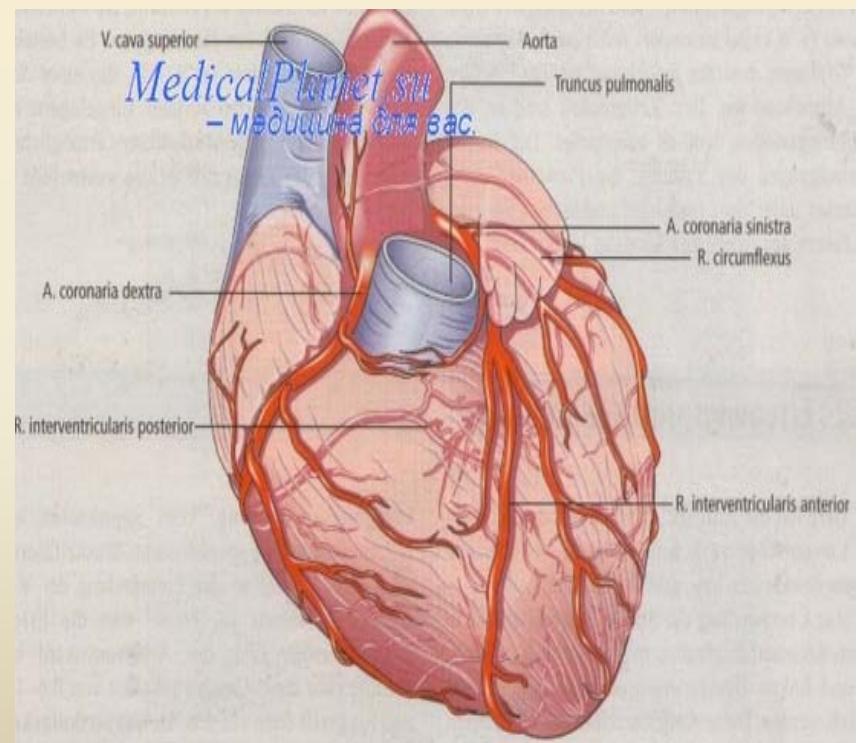


Факторы		Баллы
Класс по Killip	I	0
	II	20
	III	30
	IV	50
Систолическое АД	≤ 90	58
	90-99	53
	100-110	43
	120-139	34
	140-159	24
	160-199	10
	≥ 200	0
ЧСС	≤ 50	0
	50-69	3
	70-89	9
	90-109	15
	110-149	24
	150-199	38
	≥ 200	46

Факторы		Баллы
Возраст	≤ 30	0
	30-39	8
	30-49	25
	50-59	41
	60-69	58
	70-79	75
	80-89	91
	≥ 90	100
Креатинин (мг/дл)	0-0,39	1
	0,40-0,79	4
	0,80-0,1,19	7
	1,20-1,59	10
	1,60-1,99	13
	2,00-3,99	21
	$\geq 4,0$	28
Остановка сердца		39
Отклонение ST от изолинии		28
Повышенные биомаркеры некроза		14

Шкала оценки риска исходов GRACE у пациентов с ОКСбп ST

- Низкий риск- <108 баллов.
- Умеренный риск – 109-140 баллов.
- Высокий риск > 140 баллов.



Критерии высокого риска при ОКС бпST (показания к инвазивному лечению), ЕОК (2017)

Первичные:

Значимый подъем сердечных тропонинов.

Динамические смещения сегмента ST или зубца Т (с симптомами или без).

Вторичные:

Сахарный диабет

Хроническая болезнь почек (СКФ <60)

Нарушенная сократимость ЛЖ (ФВ <40%)

Ранняя постинфарктная стенокардия

Недавнее ЧКВ

Операция КШ в анамнезе

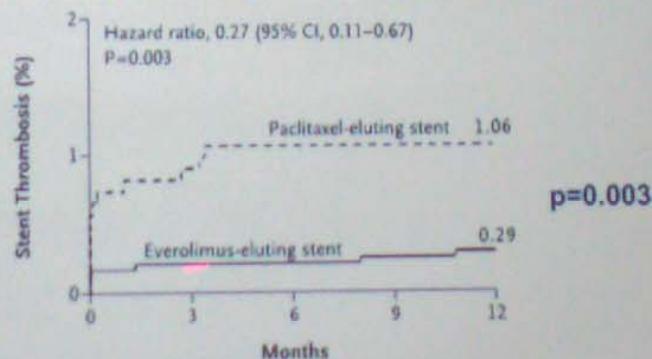
Влияние преждевременного прекращения ДААТ после ОКС увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и смерти



Тромбоз стентов происходит реже
при использовании
Everolimus ES чем при использовании Paclitaxel ES

Stent Thrombosis: EES vs PES

SPIRIT IV Trial



No. at Risk	0	3	6	9	12
Everolimus-eluting stent	2458	2426	2412	2388	2376
Paclitaxel-eluting stent	1229	1195	1184	1174	1166

tct2018

Stone GW et al. N Engl J Med. 2010;362:1663-1674

NYU Langone
MEDICAL CENTER

наблюдательное исследование за 307 пациентами, перенесшими ИМ

Цель – оценить ежегодную частоту повторных эпизодов

В течение 1-го года возникло 24% повторных ИМ

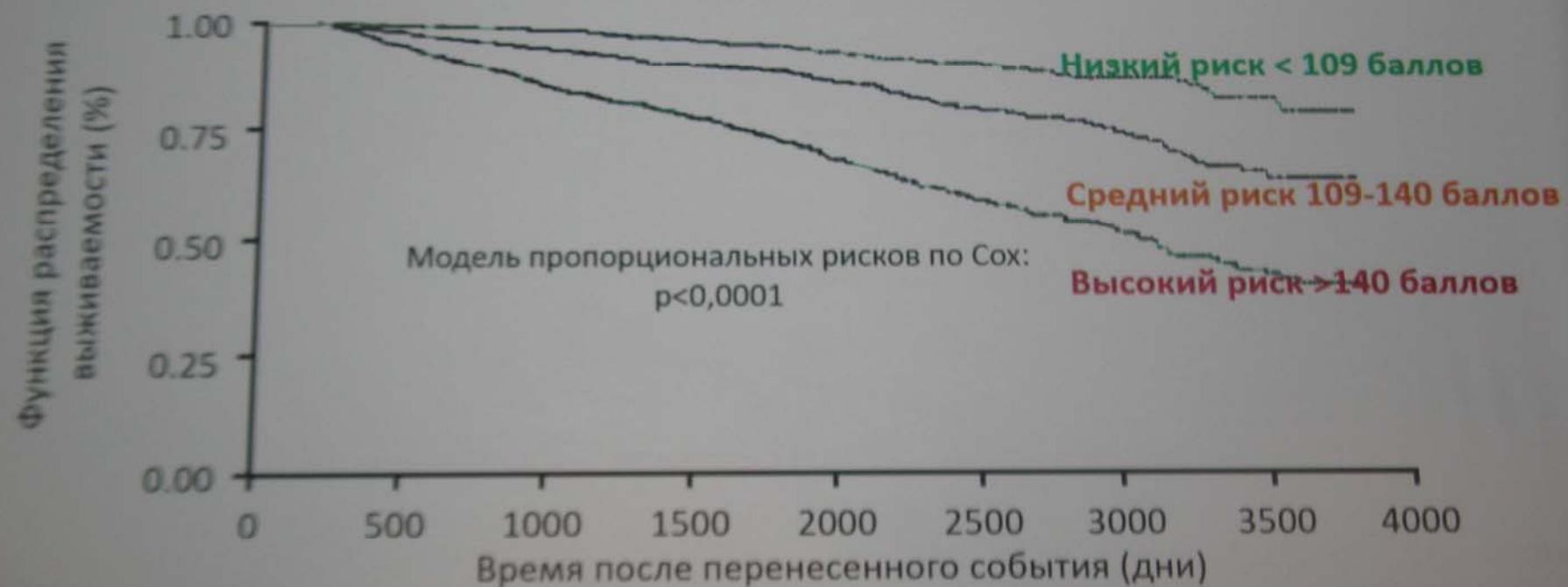
В последующие 4 года возникло ~ 40% повторных ИМ



. Figueras J, et al. Am J Cardiol 2002;89:14.

Выживаемость пациентов, переживших ОКС зависит от риска по шкале GRACE

- Анализ выживаемости британских и бельгийских пациентов ОКС, включенных в исследование GRACE



острый коронарный синдром. GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events (глобальный регистр случаев острого коронарного синдрома).
J Am Coll Cardiol. 2010;51:2755-2764

Высокая частота ишемических событий у больных ОКС, получающих ДАТТ

		ccc/им/ии
CURE	Клопидогрел	9,3%
TRITON –TIMI 38	Клопидогрел	12,1%
	Празугрел	9,9%
PLATO	Клопидогрел	11,7%
	Тикагрелор	9,8%

Датский регистр «Тромбоз стентов»

- 458 тромбозов у 22000 пациентов (2%)
- 70% больных получали ДАТТ

*Van Wercum, ten Ber
Circulation, JACC 200*

- Улучшение клинической картины пациента, пережившего ОКС, не означает стабилизации в развитии атеротромбоза

- Активация тромбоцитов и системы свертывания крови сохраняется долго (пожизненно?) и отражает общее бремя «атеротромбоза»

PEGASUS-TIMI 54 (резюме)

1. Добавление тикагрелора 90/60 мг к аспирину ч/з 1-3 года после ИМ приводило к статистически значимому снижению риска ССС/ИМ/МИ
2. Польза в предотвращении ССО перевешивала риск больших кровотечений только для дозы тикагрелора 60 мг
3. Польза от добавления тикагрелора к аспирину сохранялась как минимум 3 года

Антитромботическая терапия при проведении ЧКВ у пациентов с ОКСпСТ (ESC, 2017)

Аспирин всем пациентам без противопоказаний независимо от стратегии лечения	IA
Блокатор P2Y12 в добавлении к аспирину длительностью до 12 мес (низкий риск кровотечений) и до 6 мес (высокий риск кровотечений независимо от типа стента	IA
У больных с высоким риском ишемических событий, получавших ДАТТ и не имевших кровотечений, показано продление терапии (АСК+тиагрелор 60 мг) на срок до 3 лет	IIb В
У пациентов с низким риском кровотечений, получающих ДАТТ (АСК+клопидогрель), можно иметь в виду назначение ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут.	IIb В

Профиль пациента для длительной (более 1 года) ДАТ (ESC, 2017)

- Больные после ИМ, принимавшие ДАТ в теч. 1 года и имеющие высокий риск ишемических событий (возраст ≥ 65 лет, более 1 ИМ в анамнезе, СД, многососудистое поражение КА, ХБП, кроме терминальной
- Решение о назначении ДАТ должно быть максимально близким к прекращению ее по поводу ОИМ (идеально- на следующий день; оптимально –в пределах 1 месяца; допустимо – в период от 1 мес- до 1 года)

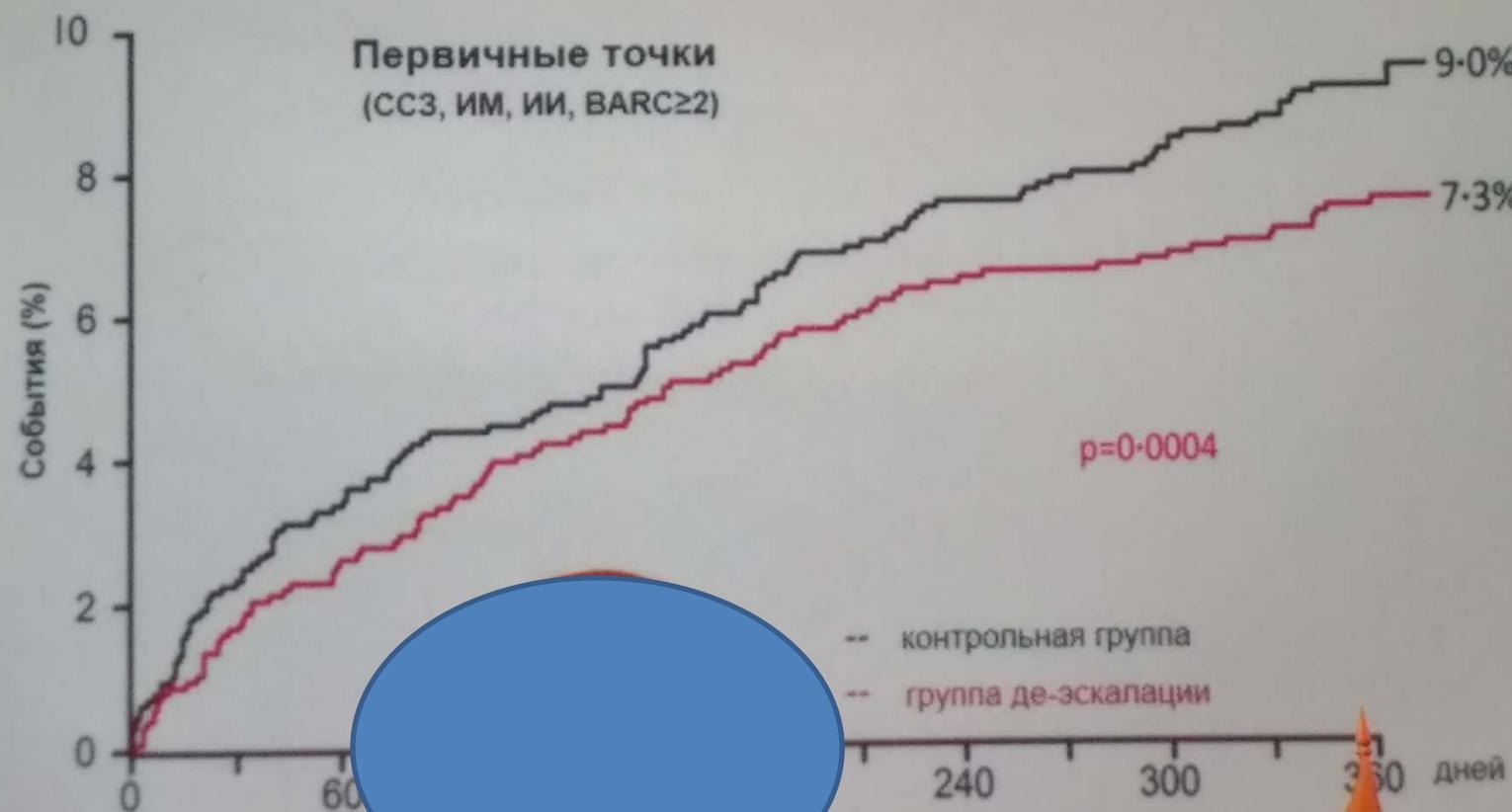
Международное соглашение экспертов по смене ингибитора P2Y12 рецепторов (2017)

Эскалация	Клопидогрел – на тикагрелор Клопидогрель – на прасугрел
Де-эскалация	Прасугрел – на клопидогрель Тикагрелор – на клопидогрель
Замена	Прасугрел - на тикагрелор Тикагрелор – на прасугрел

Персонификация а/тромбоцитарной терапии (рекомендации ESC, 2018 по реваскуляризации миокарда)

- **Де-эскалация** (переход с тикагрелора или прасугрела на клопидогрель) может быть рекомендована, как альтернативная стратегия ДАТ особенно у больных с ОКС, для которых 12-месячная терапия не подходит (IIb, В)

TROPICAL-ACS: Testing Responsiveness To Platelet Inhibition On Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes



Стандартные основания для замены тикагрелора/prasugrela на клопидогрель

- Побочные эффекты тикагрелора/prasugrela
- Показания к длительному применению а/коагулянта:
 - тромбоз полостей сердца (ЛЖ);
 - фибрилляция предсердий;
 - протезирование клапана сердца;
 - тромбоз глубоких вен, ТЭЛА;
- Больные, которым прием тикагрелора/prasugrela не подходит по финансовым соображениям
- Стремление уменьшить кратность приема препарата/число таблеток

PLATO: одышка

Одышка в исследовании PLATO	Тикагрелор	Клопидо- грел	P
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

- **Описание предостережений и предупреждений в инструкции по применению препарата: соблюдать осторожность у пациентов с наличием в анамнезе астмы и ХОБЛ**

Wallentin L, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–1057.
Storey R, et al. *J Am Coll Cardio.* 2010;55(Suppl 1):A108.E1007.

PLATO: явления, связанные с брадикардией

Все пациенты	Тикагрелор (n=9 235)	Клопидогрел (n=9 186)	p
Явления, связанные с брадикардией, n (%)			
Установка кардиостим	82 (0.9)	79 (0.9)	0.87
Синкопальные эпизоды	100 (1.1)	76 (0.8)	0.08
Брадикардия	409 (4.4)	372 (4.0)	0.21
Блокада сердца	67 (0.7)	66 (0.7)	1.00

- Паузы желудочковых ответов продолжительностью ≥ 3 секунд в острой фазе имели место у 5,8% получавших тикагрелор пациентов, и лишь у 3,6% пациентов, получавших клопидогрел; **а через 1 месяц – у 2,1% и 1,7%, соответственно**
- Из инструкции по применению препарата: следует соблюдать осторожность при назначении препарата тикагрелор пациентам, у которых повышен риск брадикардии*

PLATO: лабораторные параметры

Все пациенты	Тикагрелор (n=9 235)	Клопидогрел (n=9 186)	p
Среднее (± стандартное отклонение) повышение креатинина сыворотки от исходных значений, %			
Через 1 месяц	10 ± 22	8 ± 21	<0.001
Через 12 месяцев	11 ± 22	9 ± 22	<0.001
Через 1 месяц после окончания лечения	10 ± 22	10 ± 22	0.59
Среднее (± стандартное отклонение) повышение мочевой кислоты сыворотки от исходных значений, %			
Через 1 месяц	14 ± 46	7 ± 44	<0.001
Через 12 месяцев	15 ± 52	7 ± 31	<0.001
Через 1 месяц после окончания лечения	7 ± 43	8 ± 48	0.56

- В качестве меры предосторожности, не рекомендуется применение препарата тикагрелор у пациентов с уратной нефропатией

Основания для перехода с комбинации АСК+тикагрелор/prasugrel на комбинацию АСК+клопидогрель

- Возникновение или рецидивирование клинически значимых кровотечений, особенно когда их причину выявить невозможно и/или надлежащим образом устраниТЬ
- Небольшие, «надоедливые» кровотечения, источник которых не удается устраниТЬ и это снижает приверженность пациентов к ДАТ

Рекомендации по длительному применению антиагрегантов у больных, перенесших ИМпСТ и не подвергавшихся ЧКВ

In patients who are at high risk of severe bleeding complications, discontinuation of P2Y ₁₂ inhibitor therapy after 6 months should be considered. ^{332,339,340}	IIa	B
In STEMI patients with stent implantation and an indication for oral anticoagulation, triple therapy ^d should be considered for 1–6 months (according to a balance between the estimated risk of recurrent coronary events and bleeding). ⁵	IIa	C
DAPT for 12 months in patients who did not undergo PCI should be considered unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.	IIa	C
In patients with LV thrombus, anticoagulation should be administered for up to 6 months guided by repeated imaging. ^{341–343}	IIa	C

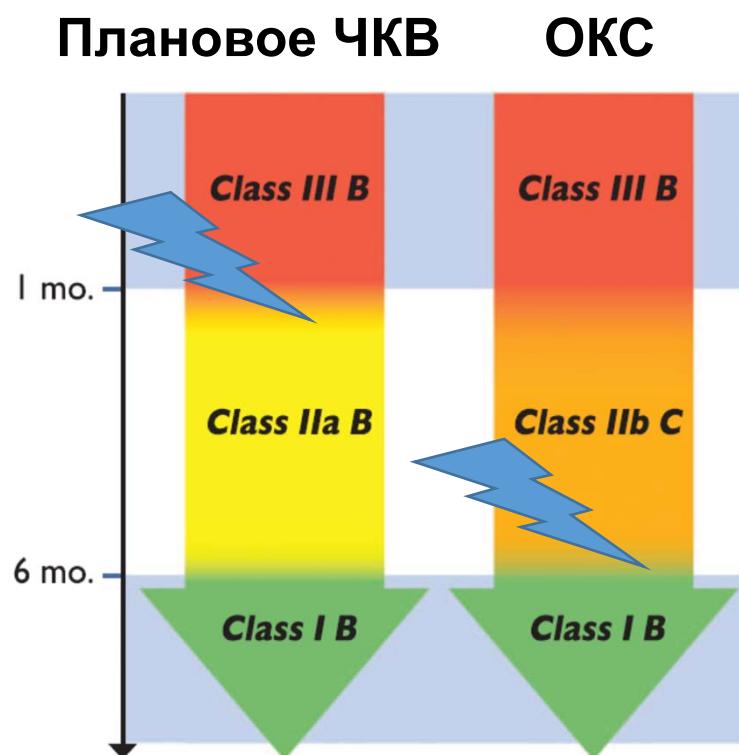
У пациентов с очень высоким риском кровотечения должна быть рассмотрена отмена ДААТ через 6 месяцев.

У больных ИМпСТ с имплантированными стентами и показаниями к пероральной антикоагулянтной терапии тройная антитромботическая терапия должна быть рассмотрена на срок 1-6 месяцев (в зависимости от соотношения риска рецидива коронарных событий и кровотечения).

ДААТ в течение 12 месяцев должна быть рассмотрена у пациентов, не подвергавшихся ЧКВ, при отсутствии противопоказаний, например, высокого риска кровотечения.

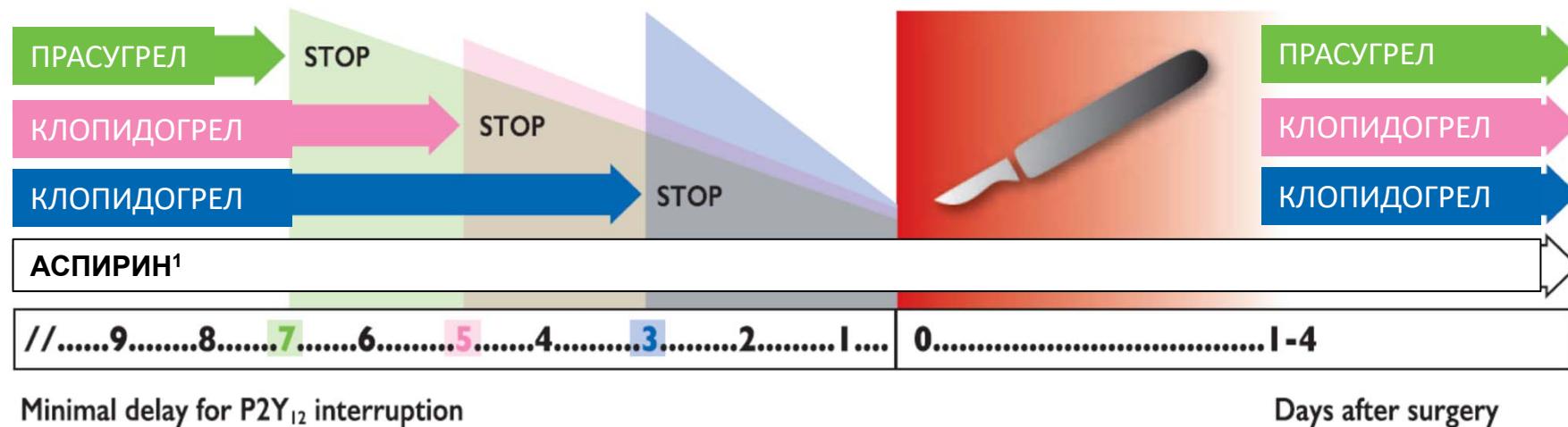
Пациентам с тромбом в левом желудочке антикоагулянты должны быть назначены на срок до 6 месяцев под контролем ЭхоКГ.

Плановые хирургические вмешательства у пациентов, получающих ДАТ



1. Проведение планового хирургического вмешательства (с временной отменой второго АТП)
возможно не раньше 1 месяца после планового ЧКВ и не ранее 6 мес после ЧКВ при ОКС
 2. Терапию аспирином рекомендуется продолжить (если возможно)
 3. Прием второго АТП должен быть возобновлен как можно раньше

Сроки отмены различных АТП перед плановым хирургическим вмешательством



¹ Решение вопроса об отмене аспирина принимают индивидуально исходя из степени риска интраоперационного кровотечения

Клопидогрел – за 5 дней

Тикагрелор – за 3 дня

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ - КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Популяция 470.000 человек, 5 лет, 1.443 кровотечения

	OR
Низкие дозы АСА	1,8
Клопидогрел	1,1
Дипиридамол	1,9
Антикоагулянты	1,8
АСА+ клопидогрел	7,4
АСА+ дипиридамол	2,3
АСА+ антикоагулянты	5,3

Hallas J. et al., 2006

У больных, получающих ДАТ или комбинацию антиагреганты+антикоагулянт, имеется повышенный риск ЖКТ-кровотечений, особенно при язвенной болезни. Это служит основанием для рассмотрения возможности длительного использования ИПП (I А)



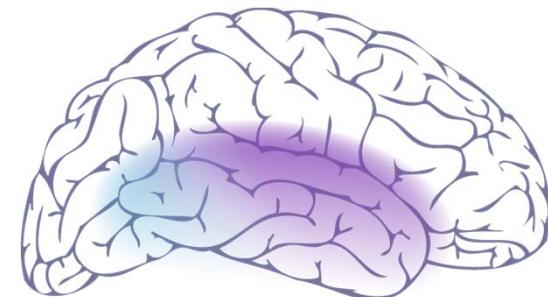
Национальные рекомендации «Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый ИМ с подъемом сегмента ST» (2014)

Алгоритм антитромботической терапии у больных, перенесших ишемический инсульт

При ишемическом инсульте,
независимо от патогенетического
механизма его развития, с первых суток
больным необходимо назначить
тромбоцитарный антиагрегант



У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ
ВЫСОКОГО РИСКА
СЛЕДУЕТ ОТДАТЬ ПРЕДПОЧТЕНИЕ
КЛОПИДОГРЕЛУ¹



1. Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин. Алгоритм медикаментозной профилактики повторного инсульта. Атмосфера. Нервные болезни. 2006 №4



Согласно **Европейским рекомендациям ESO** (Европейское общество по ведению больных с ишемическим инсультом), **Клопидогрел более эффективен по сравнению с АСК у пациентов высокого сосудистого риска:**

- с инсультом в анамнезе
- атеросклерозом периферических артерий
- симптомным поражением коронарных артерий
- сахарным диабетом

Профилактика повторного инсульта (ESC)

Рекомендации	Класс, уровень
<p>Пациентам с ТИА или ишемическим инсультом рекомендуется вторичная профилактика дипиридамолом в сочетании с аспирином или только клопидогрелом</p>	I A
<p>В случае непереносимости дипиридамола (головная боль) или клопидогрела, рекомендуется использование только аспирина</p>	I A

Прерывание и возобновление антиагрегантной терапии

- **Аспирин** (Gorlinger K., 2006; Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013)
 - В большинстве хирургических ситуаций (особенно в кардиохирургии) антиагрегантная терапия аспирином должна быть продолжена .
В случае высокого риска кровотечений отменяют за 5 дней до операции.
П/о доза должна быть нагрузочной и введена не позднее 24 часов от окончания операции.
- **Клопидогрел** (Albaladejo P., Marret E., Samama C.M., 2011; Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013)
 - Должен быть отменен за 5 дней до операции (в случае необходимости рекомендуется переход на мост-терапию НМГ).
П/о доза должна быть нагрузочной и введена не позднее первых 24 часов от окончания операции .
- **Тикагрелор** (Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al., 2009; Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013)
 - Должен быть отменен за 3 дня до операции.

Причины назначения длительной терапии антикоагулянтами

- ◆ Фибрилляция предсердий
- ◆ Имплантация искусственных клапанов сердца
- ◆ Тромбоэмболия венозных сосудов
- ◆ Заболевания периферических и/или коронарных артерий
- ◆ Дилатационная кардиомиопатия
- ◆ Первичная легочная гипертензия
- ◆ Гематогенные/ тромбофилические состояния

Оценка риска тромбоэмбологических осложнений при ФП неклапанного генеза (CHA₂DS₂-VASc) ~~(РКО, 2016)~~

Застойная ХСН/дисфункция ЛЖ	1
АГ (САД \geq160 мм рт.ст.)	1
Возраст старше 75 лет	2
СД 2 типа	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболии в анамнезе	2
СС болезни в анамнезе*	1
Возраст 65 - 74 года	1
Женский пол	1

При риске 2 и более балла требуется назначение
а/коагулянта

Рекомендации по антикоагулянтной терапии (ESC, 2016. РКО, 2017)



Рекомендации	Класс	Уровень
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем мужчинам с ФП с риском 2 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	I	A
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем женщинам с ФП с риском 3 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	I	A
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех мужчин с ФП с риском 1 балла по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	Па	B
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех женщин с ФП с риском 2 балла по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	Па	B
Назначение антагонистов витамина К (с МНО 2-3) для профилактики инсульта рекомендуется пациентам с ФП и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом или механическим протезом митрального клапана	I	B
При назначении оральной антикоагулянтной терапии пациентам, пригодным для назначения НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), предпочтение должно отдаваться НОАК, вместо антагонистов витамина К	I	A
При терапии антагонистами витамина К время в терапевтическом диапазоне должно тщательно мониторироваться и поддерживаться максимально долго	I	A

Плановое ЧКВ при СИБС и ФП:

- Лучевой доступ
- При низком риске кровотечений (<36.) – тройная а/тромботическая терапия:
ПОАК+АСК 75мг +клопидогрель 75мг
сроком на 3-6 мес (СЛП) – IIa,C
- При высоком риске кровотечений (>36.) – тройная а/тромботическая терапия только 1 мес независимо от клинич. ситуации (ХИБС, ОКС) и типа стента (IIa, C)

- В последующем до 12 мес.:
ПОАК+клопидогрель 75 мг (или АСК) – IIa, C

Профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП после ОКС

У пациентов с ОКС и ФП с высоким риском ишемии и низким риском кровотечений (<3 баллов.) начальная тройная а/тромботическая терапия: ПОАК+АСК 75мг+клопидогрель 75мг сроком на 6 мес независимо от типа стента с последующей ДАТ до 12 мес

IIА В

При высоком риске кровотечений (>36.) – тройная а/тромботическая терапия только 1 мес независимо от типа стента (IIА, В) или сразу двойная терапия

IIА, В
IIА А

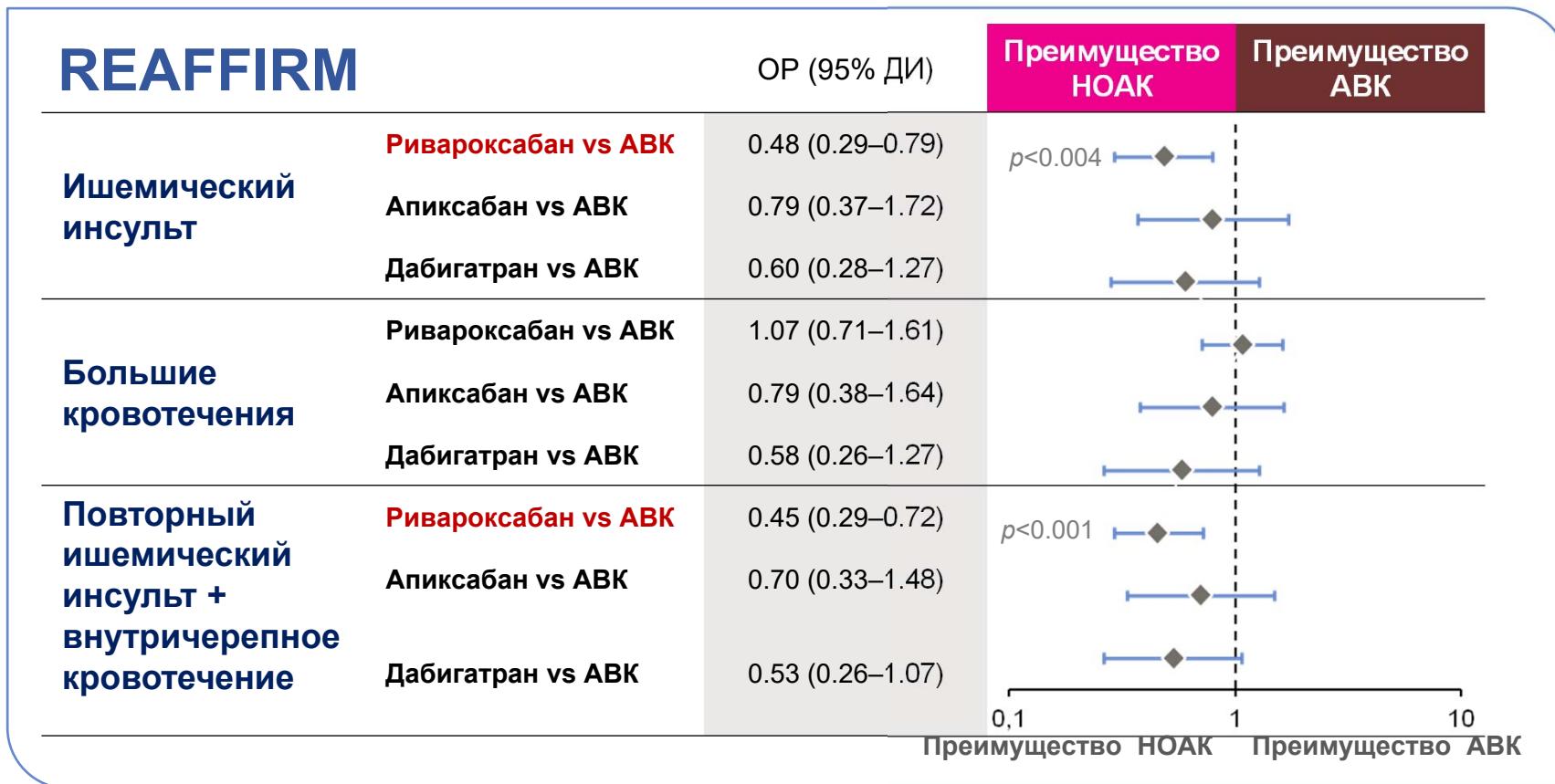
Рекомендации АНА/ACC/HRS по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий 2019г.

- Если пациент с ФП и повышенным риском ТЭО (CHA2DS2-VASc ≥ 2) переносит первичное ЧКВ в связи с ОКС, с целью снижения риска геморрагических осложнений целесообразно назначать **двойную антитромботическую терапию: клопидогрел и пероральный антикоагулянт (варфарин, ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки или дабигатран 150 мг 2 раза в сутки) (IIa).**
- Если все же назначена тройная антитромботическая терапия, не целесообразно продолжать ее более 4- 6 недель независимо от типа стента (IIb).

Особенности трехкомпонентной антитромботической терапии

- В составе тройной антитромботической терапии (ДАТТ + ОАК) следует использовать только **аспирин и клопидогрел**. Применение **тикагрелора и прасугрела** в этой ситуации не изучено
- Следует назначать минимальную дозу ОАК, зарегистрированную для лечения ФП
 - **Дабигатран 110 мг x 2 раза в день**
 - **Апиксабан 2,5 мг x 2 раза в день**
 - **Ривароксабан 15 мг 1 раз в день**
 - **Варфарин с МНО 2,0-2,5**
- При переходе с тройной на двойную терапию - лучше отменять аспирин и оставлять клопидогрел

REAFFIRM: подтверждено преимущество НОАК перед варфарином во вторичной профилактике инсульта/системных эмболий



Результаты не предназначены для прямого сравнения между различными новыми ОАК, но позволяют сравнивать каждый из них с варфарином так, как это было в РКИ новых ОАК, что позволяет в большей степени оценить их воспроизводимость в реальной клинической практике.

АВК – антагонисты витамина К; НОАК – новые пероральные антикоагулянты; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; РКИ – рандомизированные клинические испытания; ОАК – пероральные антикоагулянты;

Исследование REAFFIRM – ретроспективный анализ базы данных US Truven MarketScan в период с января 2012 по июнь 2015 с целью сравнения эффективности и безопасности Ксарелто®, апиксабана и дабигатрана с варфарином во вторичной профилактике инсульта или системных эмболий у пациентов с ФП в реальной клинической практике. Первичной конечной точкой исследования была суммарная частота ишемического инсульта и внутричерепного кровотечения. Наблюдательный ретроспективный дизайн исследования имеет ряд ограничений: возможные ошибки в базе данных при кодировании данных или диагнозов. Полный список ограничений исследования доступен в первоисточнике.

Coleman C et al, ACC 2017: Poster 1190-106.

Замену варфарина на новые ОАК следует рассмотреть даже у пациентов, удерживающих МНО 2-3 более 70% времени

	Пациенты на варфарине, удерживающие МНО 2,0-3,0 более 75% времени n =427	Пациенты на Ксарелто® n =1 200
Частота больших кровотечений* (%/год)	4,2	3,1

Результаты проспективного Дрезденского регистра, не подлежат прямому сравнению



The Official Journal of the ISTh™

«Несмотря на тщательный подбор пациентов и хороший контроль МНО, риск больших кровотечений при применении варфарина оказался высоким»

«Необходимо пересмотреть мнение о том, что пациентов без кровотечений в анамнезе и со «стабильным» МНО[#] можно оставить на терапии варфарином. Применение новых ОАК у данной категории пациентов может способствовать повышению безопасности терапии»

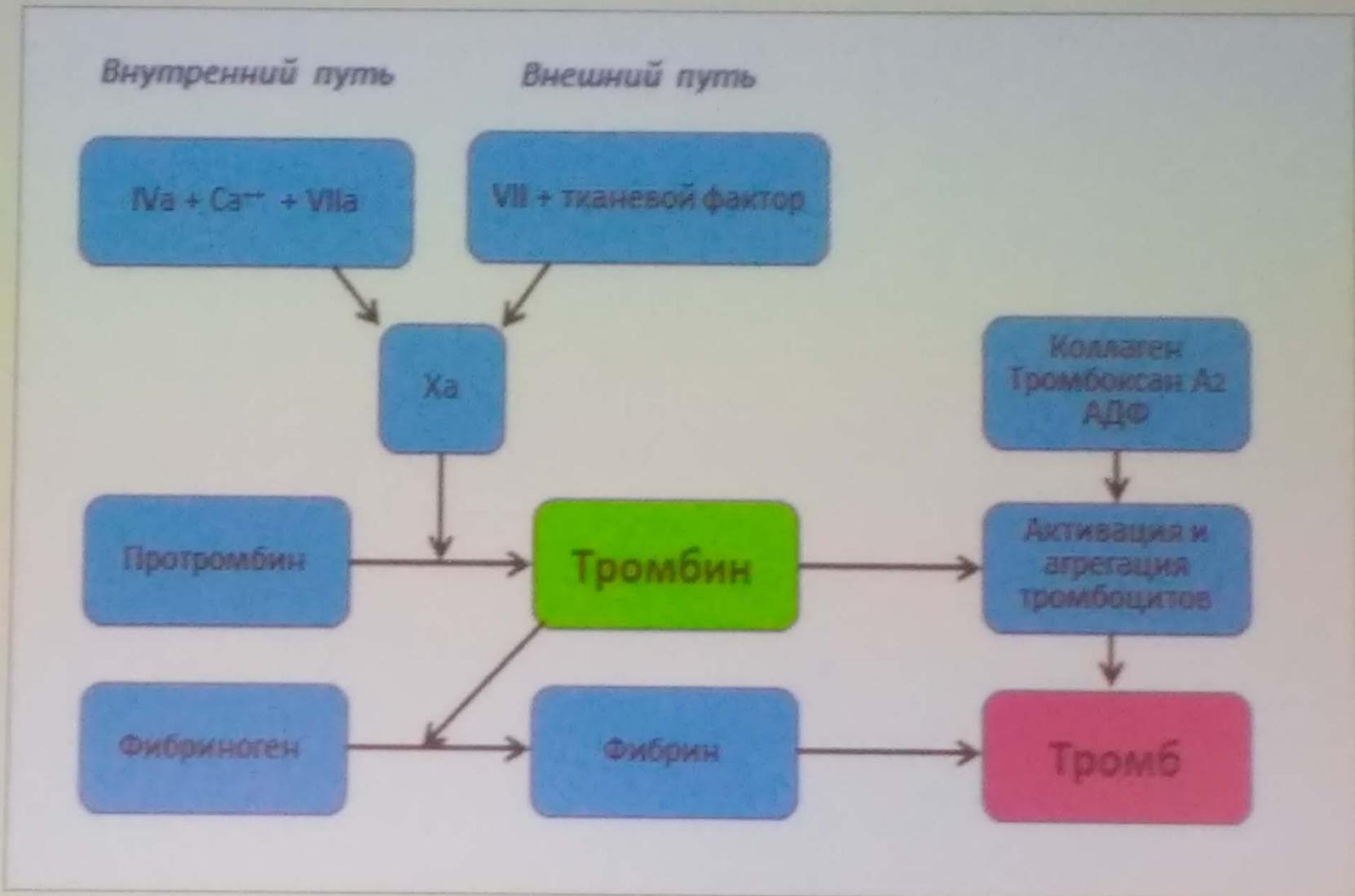
*Согласно критериям ISTH — Международное общество по изучению тромбозов и гемостаза; МНО — международное нормализованное отношение; ОАК — пероральные антикоагулянты

[#]«Стабильный» МНО - удержание в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0 >75% времени
Michalski F. Thromb Haemost. 2015;114(5):1076-84\$ Beyer-Westendorf J. Blood 2014;124(6):955-62

Остаточный риск ССО у пациентов с ИБС и поражением ПА на фоне оптимальной а/агрегантной терапии

Исследование, препарат/комбинация	Частота атеротромботического события (ИМ, ОНМК, СС-смерть)
CAPRIE: в группе клопидогрель 75 мг/1 раз	5, 32%/год
CHARISMA: АСК+клопидогрель 75 мг/1 раз	6,8%/год. 28 мес наблюдения
PEGASUS: АСК+тиагрелор 90 или 60 мг/2 раза	7,9%/год – тиагрелор 90 мг и 7,8%/год – тиагрелор 60 мг
EUCLID: клопидогрель 75 мг/1 раз тиагрелор 90 мг/2 раза	10,6% по группе=4,36%/год 10,8% по группе=4,38%/год

Схема процесса тромбообразования



2 дозы ривароксабана

СС – пациенты с ФП	СС – пациенты без ФП
Ривароксабан 20 мг при СКФ\geq50 мл/мин 15 мг при СКФ 15-49 мл/мин	Ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сутки в комбинации с АСК
Снижение риска и предотвращение тромбоза предсердий	При атеросклеротическом поражении магистральных сосудов с целью снижения риска больших сосудистых событий (разрыв бляшки)
ФП – ишемический инсульт	У больных ОКС, стабильной ИБС, ЗПА (снижение риска инсульта на 42% и СС-смерти на 22%)
ROCKET AF	COMPASS ATLAS ASC 1, ATLAS ASC 2

Роль ривороксабана в контексте других подходов в профилактике СС-событий

Конечная точка - снижение ОР	Снижение ЛПНП на 1 ммоль/л	Снижение АД-на 10 мм рт.ст.	ИАПФ (HOPE)	Ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут (COMPASS)
Инсульт	15%	27%	32%	42%
Инфаркт	24%	17%	20%	14%
Смертельные исходы	9%	13%	16%	18%

Лабораторный контроль

Антикоагулянты

Препарат

Тест

НФГ

АЧТВ (АПТВ)

НМГ

Анти Ха - активность, D- димер, фибриноген

АВК

МНО

Дабигатран

Тест генерации тромбина

Ривароксабан
Апиксабан

Анти -Ха активность

Артерия в норме



Атеросклеротически измененная артерия

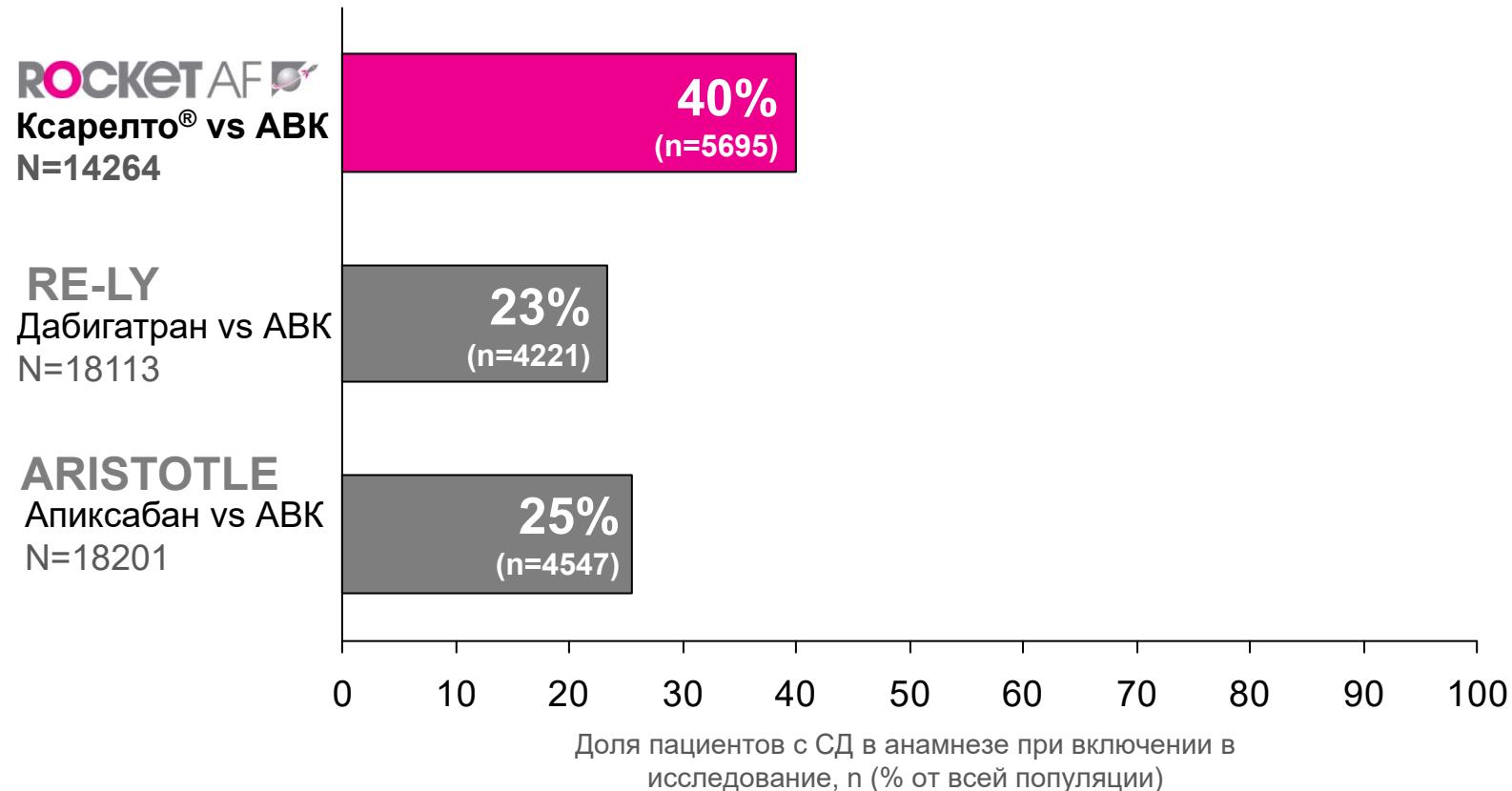


Атеротромбоз



Кареалто® – наиболее широко изученный в клинических исследованиях новый ПОАК у пациентов с ФП и сахарным диабетом

Количество пациентов с СД в анамнезе в регистрационных исследованиях новых ОАК

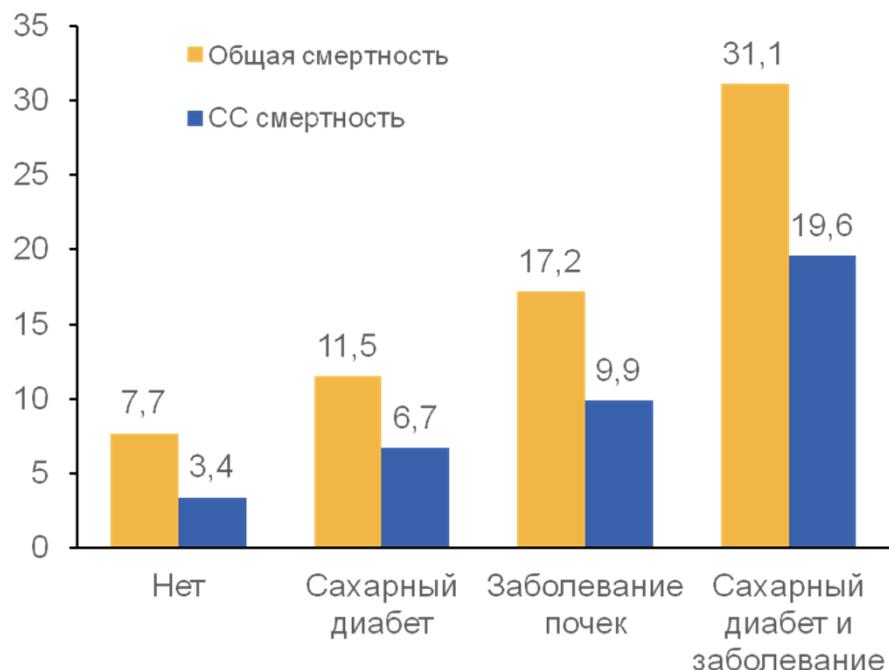


ФП – фибрилляция предсердий; АВК – антагонисты витамина К; СД – сахарный диабет; ОАК – пероральные антикоагулянты

1. Patel M.R. et al, 2011; 2. Connolly S.J. et al, 2009; 3. Granger C.B. et al, 2011

Заболевания почек у пациентов с ФП и СД способствуют повышению риска смерти и инсульта

Заболевание почек увеличивает смертность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа¹

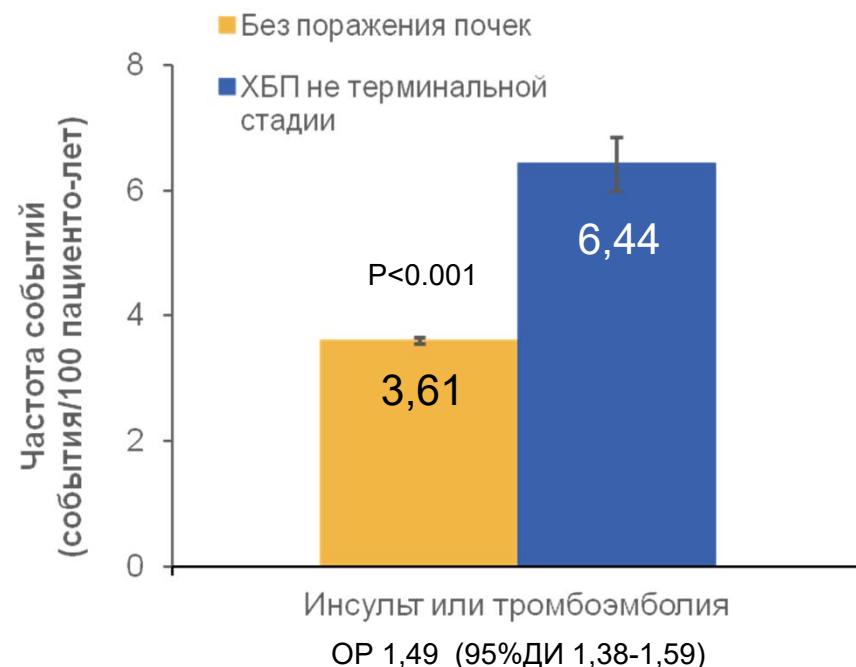


На графике представлен коэффициент совокупной частоты общей и смерти от СС причин в когорте 15 046 человек в возрасте ≥ 20 лет в исследовании NHANES III¹

ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; СС – сердечно-сосудистый, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал;

1. Afkarian M et al, J Am Soc Nephrol 2013;24:302–308; 2. Olesen JB et al, N Engl J Med 2012;367:625–635

Заболевание почек увеличивает риск инсульта у пациентов с ФП²



Крупное Датское когортное исследование (N=132372) у пациентов с ФП и хронической болезнью почек

Выведение ингибиторов Ха-фактора через почки значительно меньше, чем у дабигатрана

Препарат	Выведение активного препарата через почки	Клиническое значение для пациентов с ФП и ХБП
Ксарелто®	~33% ¹	с точки зрения фармакокинетики препаратов, разница в 6% клинически значимой не является
Апиксабан	~27%	
Дабигатран	~80% [†]	может приводить к накоплению препарата и возможному повышению риска кровотечений

¹С учетом 100% биодоступности; [†]средний процент после внутривенного введения через 24 часа после первой дозы;
ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек;

Есаян А. М. Антикоагулянтная терапия у пациента с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(4):208–212; Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15 / 20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.07.2017; Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® ЛП-000872; Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эликвис® ЛП-002007

Рекомендации АНА/ACC/HRS по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий 2019г

У пациентов с неклапанной ФП и индексом CHA2DS2-VASc ≥ 2 для мужчин, ≥ 3 для женщин и сопутствующей терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 15 мл/мин или гемодиализ), **может быть назначен как варфарин (МНО 2-3), так и апиксабан (класс рекомендации IIb).**

Ксарелто® - наиболее широко изученный НОАК в сниженной дозе (15 мг) у пациентов с ФП и ХБП

	ROCKET AF ¹ Ривароксабан (n=14,264)	ARISTOTLE ²⁻⁴ Апиксабан (n=18,201)	RE-LY ^{5,6} Дабигатран (n=18,113)
--	--	---	--

Доля пациентов с ХБП,
получавших сниженную дозу
нового ОАК

20.7%
(N=1474*)

1.6%
(N=149 ‡II)

9.9%
(N=1196§)

*КлКр 30–49 мл/мин; ‡КлКр ≤50 мл/мин; §pСКФ ,<50 мл/мин; †почечная недостаточность определялась как уровень сывороточного креатинина ≥1,5 мг/дл; НОАК – новые пероральные антикоагулянты, ОАК – пероральные антикоагулянты; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КлКр – клиренс креатинина; ХБП – хроническая болезнь почек; ФП – фибрилляция предсердий

1. Fox KAA et al, Eur Heart J 2011;32:2387–2394; 2. Granger GB et al, N Engl J Med 2011;365:981–992; 3. Hohnloser SH et al, Eur Heart J 2012;33:2821–2830; 4. FDA. Clinical Review of apixaban NDA 202155, p 213; 5. Connolly SJ et al, N Engl J Med 2009;361:1139–1151; 6. Hijazi Z et al. Circulation 2014;129:961–70

Специальная почечная дозировка Ксарелто® 15 мг изучена проспективно – убедительные доказательства эффективности и безопасности у пациентов с ФП и ХБП

	ROCKET AF ¹ Ривароксабан (n=14,264)	ARISTOTLE ²⁻⁴ Апиксабан (n=18,201)	RE-LY ^{5,6} Дабигатран (n=18,113)
--	--	---	--

Изучение специальной почечной дозы
было предусмотрено протоколом



Если заранее не предусмотреть в дизайне изучение
специальной сниженной дозы для пациентов с ФП и ХБП,
придется полагаться на менее надежные данные

ХБП – хроническая болезнь почек; ФП – фибрилляция предсердий

1. Fox KAA et al, Eur Heart J 2011;32:2387–2394; 2. Granger GB et al, N Engl J Med 2011;365:981–992; 3. Hohnloser SH et al, Eur Heart J 2012;33:2821–2830;
4. FDA. Clinical Review of apixaban NDA 202155, p 213; 5. Connolly SJ et al, N Engl J Med 2009;361:1139–1151; 6. Hijazi Z et al. Circulation 2014;129:961–70

Пациентам с ФП рекомендован регулярный контроль функции почек, даже если у них нет диагноза ХБП

Практические рекомендации Европейской ассоциации аритмологов (EHRA) по применению новых ОАК у пациентов с ФП

Частота контроля функции почек	Группы пациентов, получающие ОАК
Ежегодно	Все пациенты с ФП
1 раз в «КлКр/10» месяц	Пациенты с ФП и КлКр ≤ 60 мл\мин
Как минимум 1 раз в 6 месяцев	Пациенты ≥ 75 –80 лет (особенно при лечении дабигараном) или у ослабленных пациентов [#]
По потребности	Каждый раз при подозрении на ухудшение функции почек: <ul style="list-style-type: none">инфекцияиспользование нефротоксичных препаратовпризнаки гиповолемии и дегидратации

– Определяется при наличии 3 или более критериев: беспричинная потеря веса; жалобы на утомляемость; снижение мышечной силы рук; замедленная ходьба или низкая физическая активность

ФП- фибрилляция предсердий; ХБП- хроническая болезнь почек; ОАК – пероральные антикоагулянты; КлКр – клиренс креатинина;

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with NVAF. Europace 2015

Прерывание и возобновление антикоагулянтной терапии

- ◆ **Варфарин, дабигатран, ривароксабан** (Gerotziafas G.T., Depasse F., Chakroun T. et al., 2004; van Ryn J., Litzenburger T., Waterman A. Et al., 2011; Sie P., Samama C.M., Godier A. et al., 2011; Kozek-Langenecker S.A. et al., 2013)

Терапия не должна прерываться при операциях на коже, в стоматологии, при ФГДС и колоноскопии (даже если выполняется биопсия, но не полипэктомия!), при небольших офтальмологических операциях (на передней камере, катаракта)

При низком риске тромбозов (ФП с CHA2DS2 -VASc < 2, при рецидивах ВТЭ с лечением более 3 мес) терапию прекращают за 5 дней до операции; за 1 день до операции рекомендуется мониторинг МНО и прием 5 мг витамина К в том случае, если значения МНО превышают 2,0 (целевое МНО < 1,5)

При высоком риске тромбозов

- ◆ ФП с CHA2DS2 –VASc > 2, при рецидивах ВТЭ с лечением менее 3 мес, наличие искусственных клапанов) рекомендуется следующая схема: отмена препарата за 5 дней до операции; на 3-ий и 2-ой день до операции – терапевтические дозировки НМГ или НФГ; последнее ведение НМГ – за 24 часа, а НФГ - за 12 ч до операции; в последний день перед операцией - контроль МНО.
- ◆ Возобновление терапии - вечером после операции; введение НМГ/НФГ следует продолжить до достижения целевого МНО при двух измерениях
- ◆ При высоком риске тромбозов введение НФГ или НМГ должно быть возобновлено через 6-48 ч после операции, а прием варфарина – как только будет достигнут хирургический гемостаз.
- ◆ У пациентов, принимавших **дабигатран**, с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин прием препарата прекращается за 5 дней до операции без мост-терапии.

Препараты для экстренного прерывания побочных эффектов антитромботической терапии

1. *Купирование эффекта нефракционированного гепарина (НФГ):*

медленный в/в болюс (1-3 мин) протамин сульфата в дозе 1 мг / 100 МЕ НФГ, введенного за последние 2-3 ч . При неэффективности (продолжающееся кровотечение) – инфузия протамина сульфата под контролем АЧТВ

2. *Купирование эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ):*

эффективного антидота нет, протамин сульфат ингибитирует не более 50% активности НМГ. Возможно в/в введение протамина сульфата 1 мг на 100 анти-Ха НМГ; повторно - 0,5 мг/100 анти-Ха НМГ.

В/в инфузия концентрата протромбинового комплекса.

3. *Купирование эффекта варфарина*::

рекомендуется концентрат протромбинового комплекса (25 МЕ/кг) и дополнительное введение 5 мг витамина К1 (в/в, п/к или перорально) или фитоменадион (синтетический водорастворимый аналог витамина К) в виде медленной инфузии (1-2,5 мг при МНО 5-9 и 5 мг при МНО более 9).

Купирование эффекта фондапаринука, ривароксабана, дабигатрана и апиксабана

- 4. При кровотечениях, связанных с п/к введением фондапаринука** следует применять активированный VII фактор свертывания крови; в остальных случаях - в/в инфузию концентратса протромбинового комплекса (30-50 МЕ/кг) или СЗП (15 мл/кг).

- 5. Праксбайнд (Идаруцизумаб)** – специфический антагонист дабигатрана: капс. 150 мг 1-2 раза в день.
Представляет собой фрагмент моноклонального а/тела, который связывается с дабигатраном (как со свободным, так и со связанным с тромбином) с аффинностью в 300 раз выше, чем у дабигатрана с тромбином

6. У пациентов, получающих ривароксабан или апиксабан, в случае развития жизнеугрожающего или неконтролируемого кровотечения, целесообразно использовать андексанет альфа (класс рекомендации IIa).

**5. Купирование эффекта клопидогреля,
тиколопидина, тикагрелора и ингибиторов
гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa:**

**тромбоконцентрат – 2 дозы/7 кг массы больного
(может быть неэффективен в течение 12 ч после
введения тикагрелора).**

Благодарю за внимание



Благодарю за
внимание



Благодарю за внимание



Диагноз ОКСбпST

