

## Презентация

## ВЫБОР АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У РАЗЛИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ

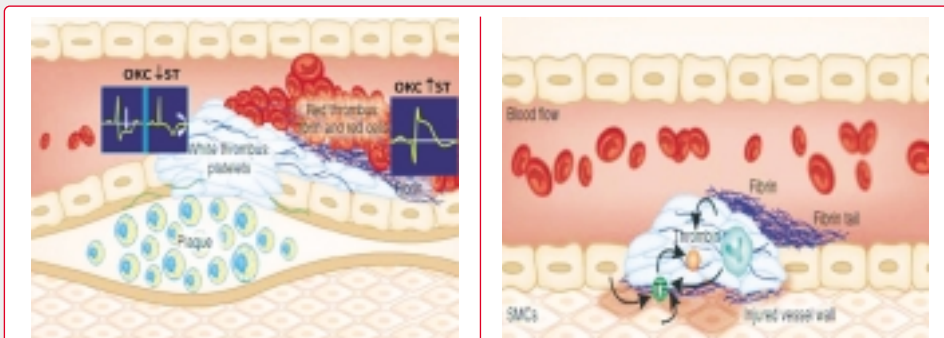
**Е.П. ПАНЧЕНКО**, д.м.н., профессор

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

**Н**есмотря на высокий уровень развития кардиологии, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения во всем мире. Среди них наиболее значимое место занимает острый коронарный синдром как с подъемом сегмента ST, так и без него. В основе различных патогенетических форм ОКС лежат дисфункция эндотелия артерий, хроническое воспале-

ние и повреждение покрывки атеросклеротической бляшки, замедление кровотока, формирование внутрисосудистого тромба. В этой связи лечение и снижение риска развития тромботических осложнений ОКС является основной задачей врача в лечении данной группы пациентов. Ниже рассмотрены вопросы оптимального выбора антиагрегантной терапии у пациентов с различными формами ОКС.

### Патогенез острого коронарного синдрома



Два одновременно протекающих процесса:

1. Активация тромбоцитов → тромбоцитарная «пробка».
2. Активация каскада свертывания → образование фибрина

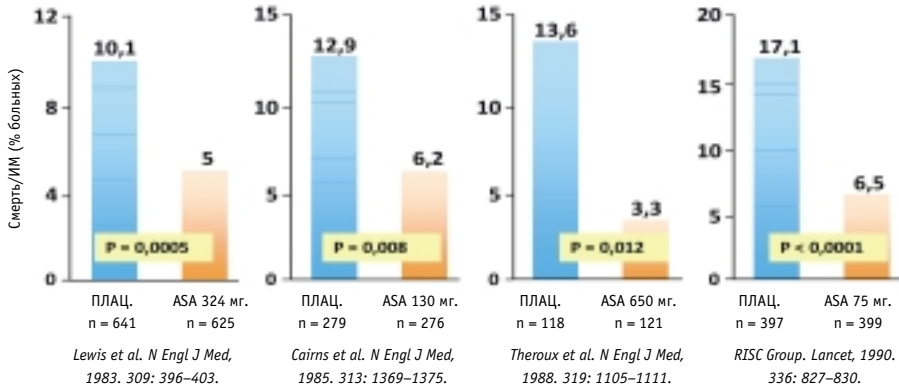
Shaun P Jackson. *Nature Medicine*, 2011. 17. 11. Doi:10.1038/nm.2515.

В соответствии с современными представлениями о патогенезе ОКС тромбообразование на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки происходит в результате активации тромбоцитов с образованием первичного тромба и одновременной активации каскада свертывания крови вследствие контакта тканевого фактора, находя-

щегося в атеросклеротической бляшке, с факторами свертывания крови. Активация каскада завершается образованием ключевого фермента свертывания крови — тромбина. Активация тромбоцитов и каскада свертывания тесно взаимосвязана, и фосфолипидная мембрана тромбоцитов служит местом сборки протромбиназного комплекса.

### ОКС без стойкого подъема ST. Аспирин

Назначение аспирина при отсутствии противопоказаний показано всем больным с ОКС без подъема ST (Рекомендации ВНОК, 2001, ЕОК, 2002 и др.)



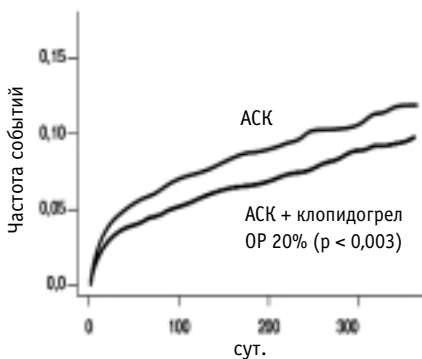
Эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) у больных нестабильной стенокардией в отношении снижения смерти и инфаркта миокарда (ИМ) была установлена в четырех исследованиях, организованных до широкого внедрения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в практику лечения больных ОКС. Эти исследования были первыми, поэтому использованные в них дозы АСК были разными: 75, 130, 324 и 650 мг/сут. Метаанализ этих ис-

следований показал, что назначение АСК больным НС вплоть до двух лет существенно (на 46%) снижает относительный риск больших сосудистых событий, и этот эффект не зависит от дозы препарата. Результаты исследования CURRENT-OASIS 7, в которое было включено 25 086 больных ОКС с планируемым ЧКВ, также не обнаружили преимуществ высоких доз АСК (300–325 мг) перед низкими (75–100 мг).

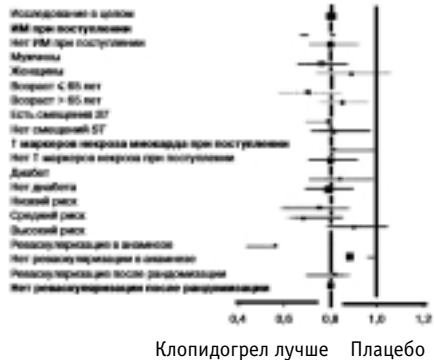
### Двойная антитромбоцитарная терапия

улучшает исходы у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ

ССС, ИМ или инсульт за 3–12 (в среднем 9) мес.



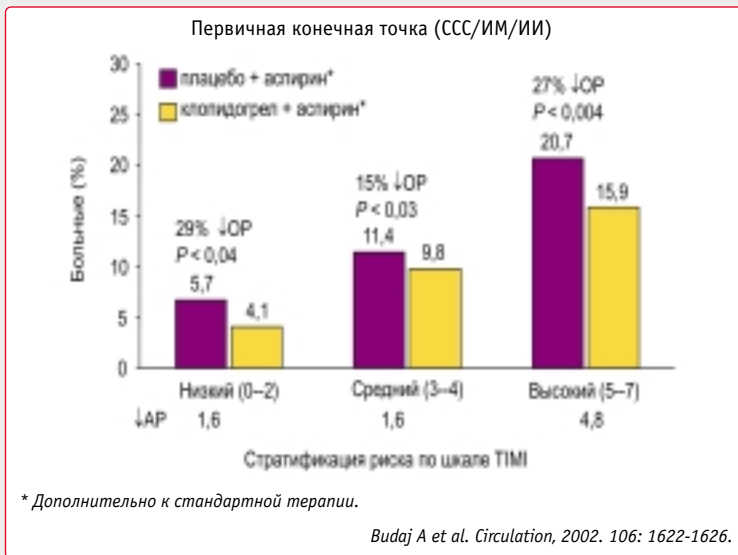
ССС, ИМ или инсульт за 3–12 (в среднем 9) мес.



The CURE Trial Investigators. N Engl J Med, 2001. 345: 494–502.

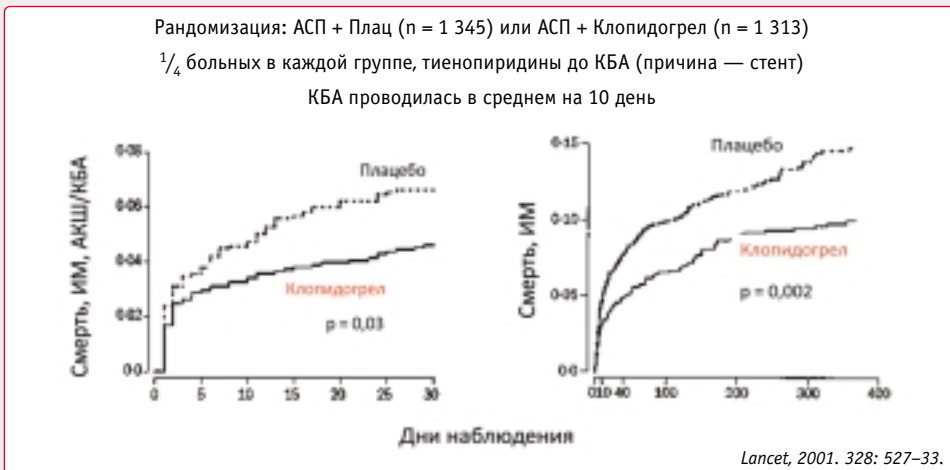
С 2001 г. после обнародования результатов исследования CURE двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая комбинацию АСК и клопидогрела, становится стандартом лечения больных ОКСбпСТ, т. к. она оказалась эффективнее монотерапии АСК в отношении рецидивирующих тромботических эпизодов.

**CURE: преимущества комбинации аспирина и клопидогрела проявляются у всех больных ОКС**



Анализ подгрупп больных ОКСбпСТ, включенных в исследование CURE, показал преимущества двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрел) в отношении снижения относительного риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта у больных с разным риском развития смерти и инфаркта по классификации TIMI.

**Клопидогрел уменьшает риск сердечно-сосудистых эпизодов после ЧКВ у больных ОКС без ↑ ST. Исследование CURE-PCI**



Клопидогрел был первым ингибитором P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов, добавление которого к АСК улучшало исходы больных ОКСбпСТ, подвергнутых транслюминальной баллонной ангиопластике и стентированию. В исследовании CURE-PCI двойная антиром-

боцитарная терапия в сравнении с монотерапией АСК у больных ОКСбпСТ способствовала снижению накопительной частоты смерти, инфаркта миокарда и потребности в повторном ЧКВ в течение первого месяца и смерти и ИМ в течение 1 года наблюдения.



**Клопидогрел + аспирин vs аспирин**

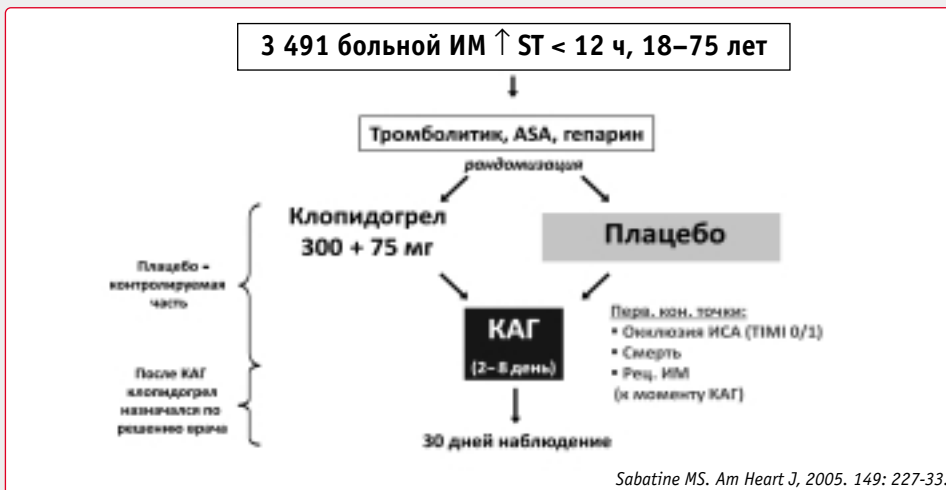
Исслед.	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная Кон (.)	ССС	Б. кровот.
			Клопидогрел + АСП / плацебо + АСП (%)		
CURE, 2001 n = 12 562	↓ST	Медикам.	ССС/ИМ/ИИ 9,3 /11,4 ↓ОР = 20%	5,1/5,5	3,7/2,7 p = 0,001
CURE-PCI n = 2 658, 2001	↓ST	ЧКВ	ССС/ИМ/РЕВАСК 4,5/6,4 ↓ОР = 30%	2,4/2,3	2,7/2,5 p = НЗ

Двойная антитромбоцитарная терапия становится стандартом лечения у больных ОКС без ↑ST

*The CURE Trial Investigators. N Engl J Med, 2001. 345: 494-502. Mehta SR et al. Lancet, 2001. 358: 527-533.*

Результаты исследования CURE способствовали тому, что двойная антитромбоцитарная терапия в виде комбинации АСК и клопидогрела стала стандартом лечения больных ОКСбпСТ вне зависимости от выбранной стратегии лечения (консервативной или инвазивной).

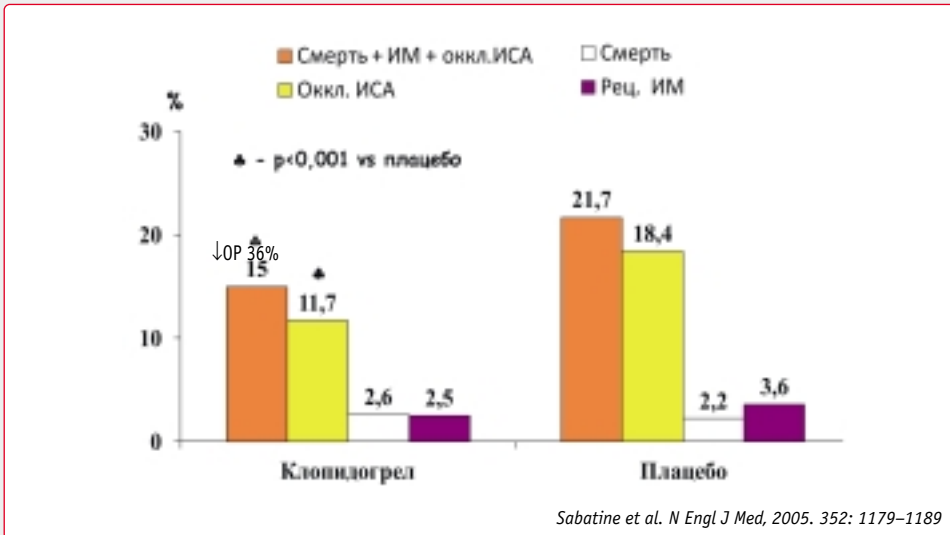
**Исследование CLARITY**



Обнаруженные преимущества от присоединения клопидогрела к АСК у больных нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q способствовали его изучению у больных ИМснST. Впервые в исследовании CLARITY были изучены возможные преимущества

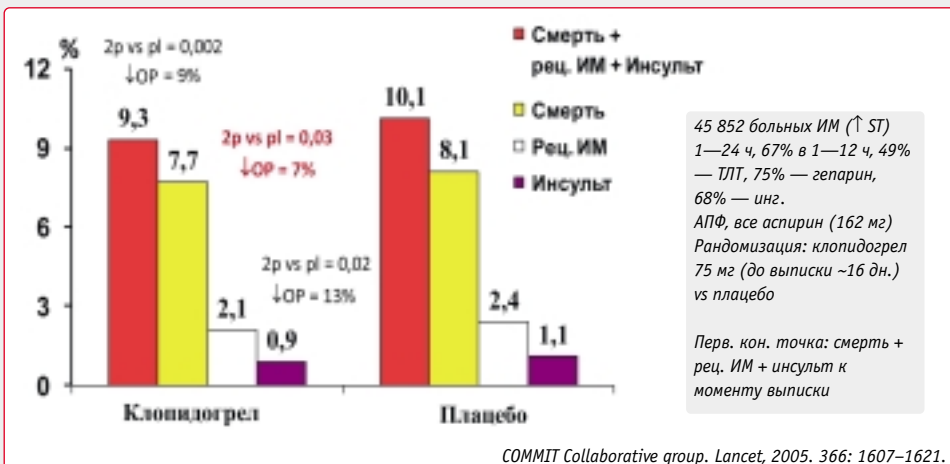
от присоединения клопидогрела к тромболитику и АСК у больных ИМснST. Ценность результатов этого небольшого исследования (n = 3 491) заключается в проведении коронароангиографического контроля на 2–8-й день после тромболизиса.

**Клопидогрел улучшает исходы тромболиза у больных ИМ с ≠ ST. CLARITY-TIMI 28**



Оказалось, что присоединение клопидогрела к тромболитику и АСК снижает не только суммарную частоту смертей, инфарктов и окклюзий инфаркт-связанной артерии, но и отдельно частоту окклюзий инфаркт-связанной артерии.

**Клопидогрел улучшает исходы у больных ИМ. COMMIT/CCS**

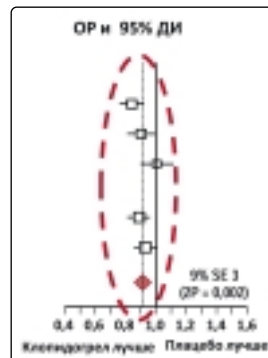


Практически одновременно с исследованием CLARITY были обнародованы результаты исследования COMMIT/CCS, в которое были включены 45 852 больных ИМ с ST. Пациенты включались в первые 24 ч от начала ИМ, 67% больных были включены в первые 12 ч, тромболизис был проведен

у 49% больных. Все пациенты получали АСК, 75% больных лечились гепарином. Назначение клопидогрела в первые 16 дней от начала симптомов в дозе 75 мг/сут достоверно снизило суммарную частоту смертей, рецидивов ИМ и инсультов.

**COMMIT-CCS: влияние клопидогрела  
на ССС/ИМ/ИИ в зависимости от поступления в стационар и тромболизиса**

Время поступления от начала ИМ	Клопидогрел (22,958)	Плацебо (22,891)
0–6	776 (9,3%)	904 (10,9%)
7–12	672 (9,7%)	735 (10,7%)
13–24	666 (8,8%)	666 (8,7%)
<b>Тромболизис</b>		
Да	1 005 (8,8%)	1 123 (9,9%)
Нет	1 120 (9,7%)	1 188 (10,3%)
<b>Все</b>	<b>2 125 (9,3%)</b>	<b>2 311 (10,1%)</b>



COMMIT Collaborative group. *Lancet*, 2005. 366: 1607–1621.

Анализ подгрупп больных, включенных в исследование COMMIT-CCS, подтвердил преимущества от присоединения клопидогрела в подгруппах с разной длительностью клинических симптомов ИМ до начала лечения, а также в подгруппах с проведенным тромболизисом и без него. Резуль-

таты этих двух исследований способствовали тому, что в рекомендациях по лечению больных ИМспСТ клопидогрел был добавлен к АСК у больных, подвергаемых тромболизису, а также у пациентов, кому перфузионная терапия не проводилась.

**Тенденции и проблемы последних лет**

1. Понимание общности патогенеза ОКС без и с подъемом ST.
2. ЧКВ становится основным способом лечения больных с ОКС высокого риска.
3. В исследования с новыми антитромботическими препаратами включаются пациенты с любым ОКС и планируемым ЧКВ.
4. Появились новые ингибиторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-рецепторов (празугрел, тикагрелор).
5. Впервые появились доказательства тому, что присоединение малой дозы ривароксабана (2,5 мг x 2 раза в день) к аспирину и клопидогрелу может улучшить исходы больных ОКС.
6. Позволит ли появление стентов нового поколения укоротить длительность двойной антитромботической терапии после ЧКВ?
7. Каков оптимальный состав антитромботической терапии у пациентов ОКС и подвергнутых ЧКВ и одновременно нуждающихся в приеме пероральных антикоагулянтов?



**Немедленное ЧКВ улучшает исходы  
у больных с ОКС без ↑ ST. Метаанализ (FRISC-2, ICTUS, RITA-3)**

5 лет наблюдения.  
Выявлены независимые факторы риска ССС и ИМ:  
возраст, СД, ИМ в анамнезе, ↓ ST, АГ, 35 кг/м<sup>2</sup> < ИМТ < 25  
кг/м<sup>2</sup>, стратегия лечения.

	Абсолютное ↓ ССС + ИМ при срочном ЧКВ vs планового ЧКВ	
	Низкий — средний риск	Высокий риск
Больные ОКС без ↓ ST	2,0—3,8%	11,1%

*Fox et al., JACC, 2010. 55: 2435–45.*

Доказательством тому, что немедленное ЧКВ улучшает исходы у больных ОКСбпST, послужил метаанализ трех исследований: FRISC-2, ICTUS и RITA-3. Наблюдение за пациентами, вошедшими в эти исследования, в течение 5 лет позволило выявить независимые факторы риска сердечно-сосудистой смерти и ИМ, среди которых оказалась и стратегия лечения. У больных ОКСбпST абсолютное снижение частоты ССС и ИМ при срочном ЧКВ по сравнению с плановым составило 11,1%.

**Показания к КАГ и ЧКВ у больных ОКС без ↑ ST на ЭКГ**

Рекомендация	Класс	Уровень
Срочная КАГ (<2 ч) больным с очень высоким риском ишемии (рефрактерная стенокардия, СН, шок, жизнеугрожающие желудочковые аритмии, нестабильная гемодинамика)	I	C
Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч) при наличии ≥1 первичного критерия высокого риска	I	A
Инвазивная стратегия (<72 ч) при наличии ≥ 1 критерия высокого риска или рецидива симптомов	I	A
У больных низкого риска без рецидива симптомов рекомендуется верификация ишемии до КАГ	I	A
Выбор между ЧКВ/множ. ЧКВ/АКШ на основе клиники, сопутствующих заболеваний, КАГ (индекс SYNTAX)	I	C
У больных ОКС при ЧКВ значимых стенозов рекомендуются стенты нового поколения	I	A

*European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu278. Windecker S et al. 2014. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal, 2014. 35: 2541–2619.*

Необходимость проведения срочной КАГ и ЧКВ у больных ОКСбпST высокого риска отражена в Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда от 2014 г. Выделены первичные и вторичные критерии высокого риска. Первичные критерии высокого риска: 1. Значимое повышение или снижение Tn. 2. Динамика ST или T (симптомная или немая). 3. Сумма баллов по шкале GRACE >140. Вторичные критерии высокого риска: 1. СД. 2. СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. 3. ФВ <40%. 4. Ранняя постинфарктная стенокардия. 5. Недавнее ЧКВ. 6. АКШ в анамнезе. 7. Средне-высокий риск по шкале GRACE.



### Ингибиторы P<sub>2</sub>U<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов

	Клопидогрел	Празугрел	Тикагрелор
Класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Триазолопиримидин
Обратимость действия на тромбоциты	Необратимо	Необратимо	Обратимо
Метаболизм в печени	Пролекарство 2 превращения в печени	Пролекарство 1 превращения в печени	Активное лекарство
Начало действия (подавление АТ на 50%)	2—4 ч	30 мин	30 мин
Длительность эффекта	3—10 дней	5—10 дней	3—4 дня
Прекращение действия	Медленно	Медленно	Быстрее
Прекращение приема перед операцией	5 дней	7 дней	5 дней
Лекарственная форма, кратность приема	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 2 раза в день
Клинический эффект vs клопидогрел		Эффективнее, но не у всех	Эффективнее

### ОКС — инвазивная стратегия. Новые ингибиторы P<sub>2</sub>U<sub>12</sub> + аспирин vs клопидогрел (300 + 75 мг) + аспирин

Исслед.	Новая комбинация	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная КТ	ССС	Б. кровот.
CURRENT OASIS 7 [1] 2010 n = 25 086	Клопидогрел 600 + 150 (7 дн) → 75 мг	↓ ST — 63% ↑ ST — 37%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 4,2/4,4 ↓ОР = 14% Тромбоз стента ↓ОР = 31%	2,1/2,2	2,5/2,0, p = 0,01
TRITON TIMI28 [2] 2007 n = 13 608	Празугрел 60 + 10 мг	↓ ST -- 74% ↑ ST -- 26%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,9/12,1 ↓ОР = 27% Тромбоз стента 1,1 /2,4, p < 0,001	2,1/2,4	2,4/1,8, p = 0,03 При АКШ 13,4/3,2, p < 0,001
PLATO* 2009 n = 18 624 [3]	Тикагрелор* 180 мг + 90 мг x 2 p	↓ ST -- 59% ↑ ST -- 38%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,8/11,7, p = 0,001 ↓ОР = 16%	4,0/5,0 p = 0,001	11,6/11,2 — все 4,5/3,8 p = 0,03 — без АКШ

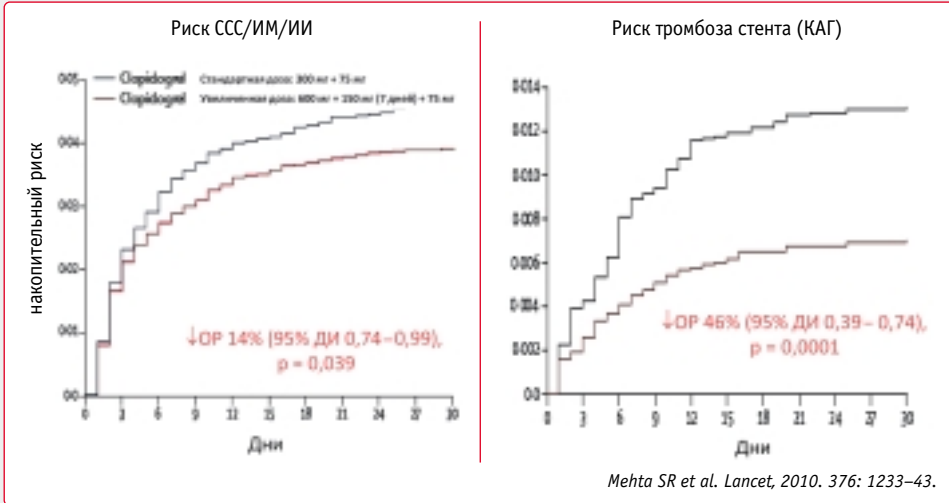
\* Допустимая доза клопидогрела (300–600) + 75 мг. Доза клопидогрела 600 мг не зарегистрирована в РФ.

1. Mehta SH et al. Lancet 2010; 376: 1233–43.
2. Wiviott SD et al. N Engl J Med, 2007. 357: 2001–15.
3. Wallentin L, et al. N Engl J Med., 2009. 361: 1045–1057.

Исследования последних лет, посвященные изучению эффективности более высоких доз клопидогрела и новых антитромбоцитарных препаратов у больных ОКС, характеризуются общими чертами:

- 1) включением больных с любым ОКС и высоким риском развития смерти и ИМ,
- 2) использованием инвазивной стратегии лечения в виде ЧКВ

**CURRENT-OASIS 7. Двойная доза против стандартной дозы клопидогрела у больных ОКС, перенесших ЧКВ**



Увеличение нагрузочной дозы клопидогрела до 600 мг (доза клопидогрела 600 мг не зарегистрирована на территории РФ), а ежедневной в течение первой недели после ЧКВ до 150 мг способствовало снижению относительного риска ССС/ИМ/ИИ на 14%, а тромбозов стентов на 46% в течение 1-го месяца после ЧКВ.

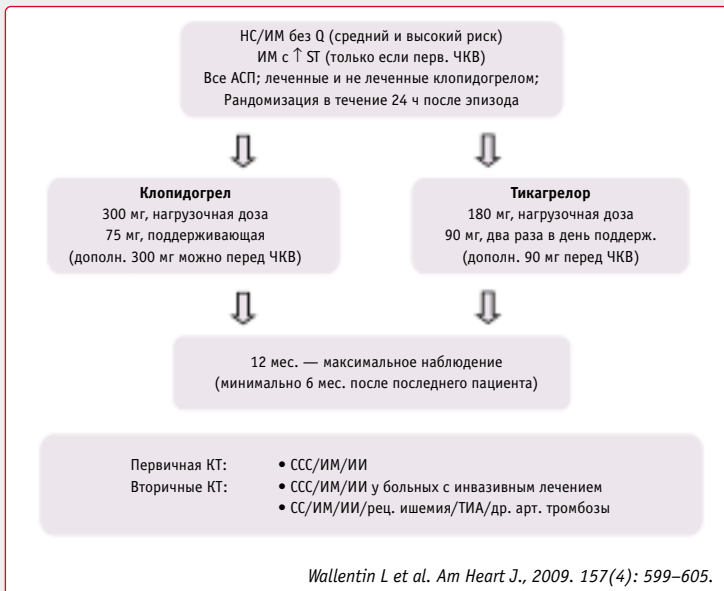
**CURRENT-OASIS 7. ССС/инфаркт/инсульт у больных с различным ОКС. Анализ подгрупп**

	2N	Event (%)		HR (95% CI)	p	Clopidogrel dose comparison	
		Double dose	Standard dose			p	p for interaction
<b>Overall</b>	17263	330 (3.9)	392 (4.5)	0.86 (0.74-0.99)	0.039		
UA/NSTEMI	10899	196 (3.6)	232 (4.2)	0.87 (0.72-1.06)	0.167		
STEMI	6364	134 (4.2)	160 (5.0)	0.83 (0.66-1.05)	0.117		0,817

Mehta SR et al. Lancet, 2010. 376: 1233–43.

Снижение относительного риска ССС/ИМ/ИИ отмечалось в равной степени у больных ОКС с подъемом и без подъема ST на ЭКГ.

**PLATO. Дизайн исследования**



Новый ингибитор P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов — тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая — 90 мг х 2 раза в сутки) сравнился с клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая — 75 мг/сут) у больных ОКСбпСТ высокого риска и больных ОКСспСТ. Больным с риском ЧКВ разрешалось по решению врача добавить перед процедурой дополнительно 300 мг клопидогрела. Длительность наблюдения составила 12 мес. (медиана приема изучаемых препаратов 9 мес.).

**Критерии включения и невключения в исследование PLATO**

**Критерии включения**

Ишемические симптомы длительностью ≥10 мин в покое в предшествующие 24 ч и возраст ≥18 лет при наличии одного из перечисленных ниже факторов:

- Отсутствие стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ + как минимум два из перечисленных ниже признаков:
  - депрессии или переходящие подъемы сегмента ST ≥1 мм в 2 и более смежных отведениях;
  - уровень тропонина или МВ КФК превышает верхнюю границу нормы;
  - одно из следующего: возраст ≥60 лет; инфаркт миокарда или операция коронарного шунтирования в анамнезе; коронарная болезнь сердца со стенозом ≥50% в 2 и более сосудах; инсульт, транзиторная ишемическая атака, каротидный стеноз ≥50% или церебральная реваascularизация в анамнезе; сахарный диабет; периферический атеросклероз; скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин.
- Стойкие подъемы сегмента ST ≥1 мм в ≥2 смежных отведениях или острая блокада левой ножки пучка Гиса + планируемое первичное ЧКВ

**Основные критерии невключения\***

Невозможность отменить пероральные антикоагулянты

- Тромболитическая терапия: планируемая или проведенная в предшествующие 24 ч
- Повышенный риск осложнений, связанных с брадикардией (например, известный синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени или документированная потеря сознания в анамнезе, возможно, связанная с брадикардией, если не установлен водитель ритма сердца)
- ОКС как острое осложнение чрескожного коронарного вмешательства
- Диализ
- Беременность или лактация
- Продолжение использования сильных ингибиторов СYP3A, субстратов СYP3A с узким терапевтическим индексом (хинидин, циклоспорин) или сильных индукторов СYP3A (рифампицин, фенитоин, карбамазепин)

\* Большинство перечисленных критериев не являются официальными противопоказаниями к применению тикагрелора, однако данные об эффектах его использования у подобных больных крайне скудны или отсутствуют.

*Wallentin L et al. Am Heart J., 2009. 157(4): 599–605.*

Критерии включения и невключения в исследование PLATO представлены на рисунке. Следует подчеркнуть, что в исследование не включали больных, принимающих пероральные антикоагулянты, а также больных, подвергаемых тромболитизу.

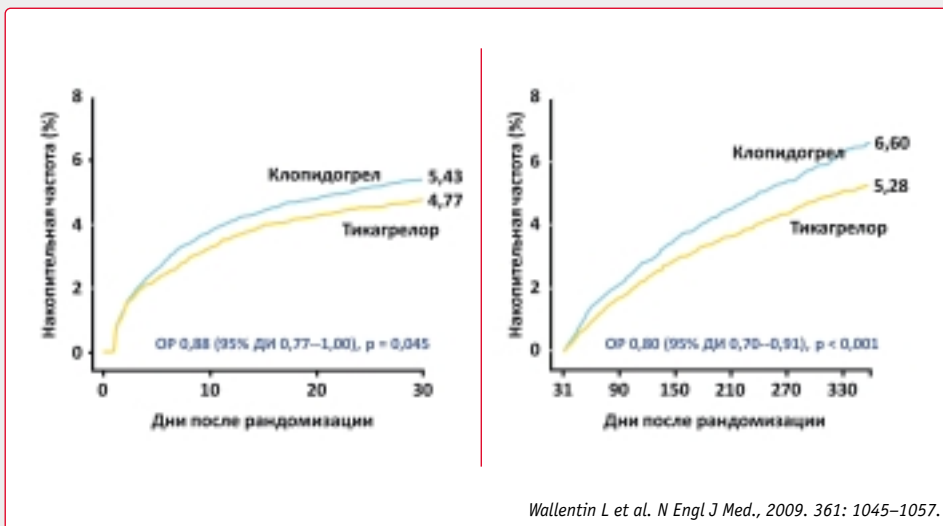
**PLATO: характеристика больных**

	Тикагрелор (n = 9 333)	Клопидогрел (n = 9 291)
Медиана возраста, лет	62,0	62,0
Возраст ≥ 75 лет, n (%)	1 396 (15,0)	1 482 (16,0)
Женщины, n (%)	2 655 (28,4)	2 633 (28,3)
<i>Сердечно-сосудистые факторы риска, n (%)</i>		
привычное курение	3 360 (36,0)	3 318 (35,7)
артериальная гипертензия	6 139 (65,8)	6 044 (65,1)
дислипидемия	4 347 (46,6)	4 342 (46,7)
сахарный диабет	2 326 (24,9)	2 336 (25,1)
<i>В анамнезе, n (%)</i>		
инфаркт миокарда	1 900 (20,4)	1 924 (20,7)
чрескожное коронарное вмешательство	1 272 (13,6)	1 220 (13,1)
аортокоронарное шунтирование	532 (5,7)	574 (6,2)
<i>На ЭКГ при включении в исследование, n (%)</i>		
подъем сегмента ST, стойкий	3 497 (37,5)	3 511 (37,8)
депрессия сегмента ST	4 730 (50,7)	4 756 (51,2)
инверсия зубца T	2 970 (31,8)	2 975 (32,0)
Положительные результаты тропонина I, n (%)	7 965 (85,3)	7 999 (86,0)

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

Как видно из таблицы, больные, вошедшие в исследование PLATO, соответствовали больным ОКС среднего и высокого риска, поэтому и результаты исследования следует относить именно к этим категориям больных ОКС.

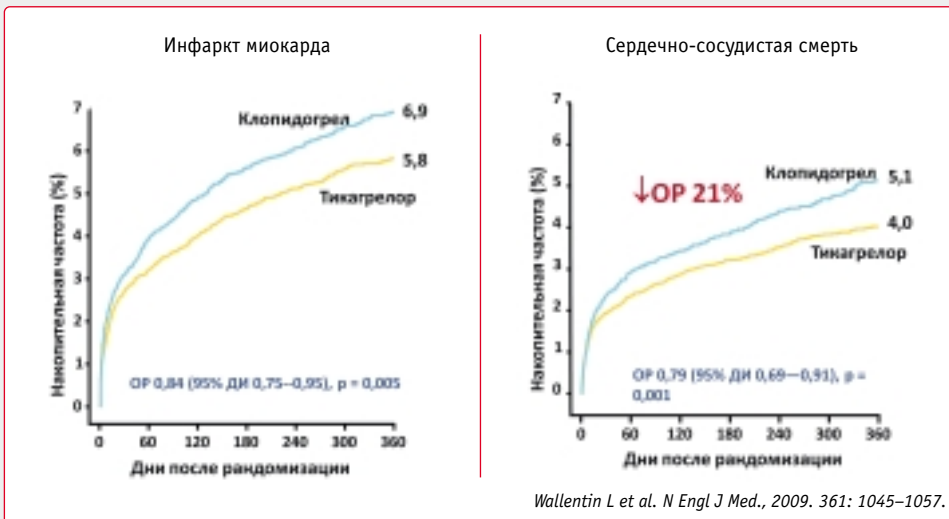
**Первичная конечная точка (ССС + ИМ + ИИ)**



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

Накопительная частота ССС/ИМ/ИИ оказалась меньше у больных, получавших тикагрелор как в первые 30 дней, так и в течение 1 года наблюдения.

Вторичные конечные точки эффективности



Тикагрелор оказался на 16% эффективнее клопидогрела в отношении снижения относительного риска первичной конечной точки, представляющей собой суммарную частоту инфаркта миокар-

да, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Преимущества тикагрелора сохранялись и при отдельном рассмотрении составляющих конечной точки: сердечно-сосудистой и общей смертности.

Побочные эффекты тикагрелора. По результатам PLATO

Побочное действие	Тикагрелор	Клопидогрел	p	Комментарий и рекомендации производителя
Одышка (%)	13,8	7,8	<0,001	Слабая и умеренная, у 30% исчезла через 7 дней. Чаще у пожилых, у пациентов с ХСН, ХОБЛ, бронхиальной астмой.
Прекратившие лечение из-за одышки (%)	0,9	0,1	<0,001	Тикагрелор не принимать при наличии связи одышки с тикагрелором
Синкопальные эпизоды, n (%)	100 (1,1)	76 (0,8)	0,08	Мало опыта. Тикагрелор использовать с осторожностью: у пациентов с риском брадикардии (СССУ без ЭКС, с А-В, блокада II–III, брадисинкопами) одновременно с препаратами ↓ ЧСС
Брадикардия, n (%)	409 (4,4)	372 (4,0)	0,21	
Δ% ↑ креатинина через 1 мес. (M ± SD)	10 ± 22	8 ± 21	<0,001	У 25,5% больных креатинин ↑ >30%, креатинина >50% чаще у пациентов >75 лет, при тяжелой ХПН, при приеме АРА. Тикагрелор использовать с осторожностью у пациентов >75 лет, при тяжелой ХПН, при приеме АРА
Δ% ↑ креатинина через 12 мес. (M ± SD)	11 ± 22	9 ± 22	<0,001	
Δ% ↑ креатинина через 1 мес. после прекращения	10 ± 22	10 ± 22	0,59	Мочевая кислота ↑ у 22% пациентов. Побочные явления, связанные с гиперурикемией, у 0,5% Подагрический артрит — 0,2% (не связанный с приемом препарата). Тикагрелор использовать с осторожностью у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. Избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией
Δ% ↑ МК через 1 мес. (M ± SD)	14 ± 46	7 ± 44	<0,001	
Δ% ↑ МК через 12 мес. (M ± SD)	15 ± 52	7 ± 31	<0,001	
Δ% ↑ МК через 1 мес. после прекращения (M ± SD)	7 ± 43	8 ± 48	0,56	

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

Помимо увеличения частоты малых и крупных (не связанных с АКШ) кровотечений, в группе тикагрелора чаще отмечались следующие побочные эффекты: одышка (без признаков бронхоспазма), брадикардия и повышение уровня мочевой кислоты.

### Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов

1. Наибольшие преимущества блокаторов IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов были обнаружены в «доклопидогреловую» эру.
2. Дополнительная польза от блокаторов GP IIb/IIIa на фоне приема насыщающей дозы клопидогрела отмечается у больных ОКСбпСТ высокого риска (с положительным тропонином), подвергаемых ЧКВ.
3. Преимущества тикагрелора перед клопидогрелом не зависели от назначения IIb/IIIa-ингибиторов во время ЧКВ.
4. Преимущества празугрела перед клопидогрелом не зависели от назначения IIb/IIIa-ингибиторов во время ЧКВ

### Рекомендации ЕОК-2015 по применению антитромбоцитарных препаратов у больных ОКС ↓ ST (1)

Пероральная антитромбоцитарная терапия	Класс	Уровень
Аспирин показан всем при отсутствии противопоказаний в нагрузочной дозе 150—300 мг у не принимавших препарат ранее и в поддерживающей дозе 75—100 мг независимо от стратегии лечения	I	A
Ингибитор P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> -рецептора рекомендован в добавление к аспирину на протяжении 12 мес., несмотря на имеющиеся противопоказания в виде повышенного риска кровотечений. Возможные варианты:	I	A
Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая 90 мг x 2 раза) при отсутствии противопоказаний рекомендован всем больным средне-высокого риска развития ишемических событий (с повышенным тропонином), несмотря на использование клопидогрела на начальном этапе лечения	I	B
Празугрел (нагрузочная доза 60 мг, поддерживающая 10 мг) рекомендован больным, предварительно не получавшим ингибитор P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> -рецепторов, с известной коронарной анатомией и планируемым ЧКВ	I	B
Клопидогрел (нагрузочная доза 300—600 мг, поддерживающая 75 мг) рекомендован больным, которые не могут получить тикагрелор или празугрел	I	B

*European Heart Journal, 2015 doi:10.1093/eurheartj/ehv320.*

**Рекомендации ЕОК-2015 по применению  
антитромбоцитарных препаратов у больных ОКС ↓ ST (2)**

Ингибиторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов	Класс	Уровень
Ингибиторы IIb/IIIa следует использовать как спасительное средство или при тромботических осложнениях ЧКВ	IIa	C
Ингибиторы IIb/IIIa не рекомендуется назначать до получения результатов КАГ	III	A

*European Heart Journal, 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.*

**Рекомендации ЕОК-2012  
по применению антитромбоцитарных препаратов у больных ИМ ↑ ST (1)**

*Первичное ЧКВ у больных ОКС с ↑ ST*

Пероральные антитромбоцитарные препараты	Класс	Уровень
Аспирин рег ос или в/в (когда больной не может глотать)	I	B
Блокатор P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> -рецептора:	I	A
Празугрел (для тех, кто не принимал клопидогрел, не переносил ИИ/ТИА, моложе 75 лет)	I	B
Тикагрелор	I	B
Клопидогрел, когда празугрел и тикагрелор недоступны или противопоказаны	I	C

*Тромболизис и без реперфузии*

Пероральные антитромбоцитарные препараты	Класс	Уровень
Аспирин рег ос или в/в (когда больной не может глотать)	I	B
Блокатор P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> -рецептора:	I	A
Клопидогрел	I	C

*Steg PG. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal, 2012. 33: 2569–2619.*



**Рекомендации ЕОК-2012 по применению  
антитромбоцитарных препаратов у больных ИМ ↑ ST (2)**

Блокаторы IIb/IIIa	Класс	Уровень
Блокаторы IIb/IIIa следует рассмотреть как спасительную терапию в случае обнаружения на КАГ массивного тромбоза, замедления кровотока или феномена «po reflow» или в случае тромботических осложнений	IIa	C
Рутинное введение блокаторов IIb/IIIa в добавление к первичной ЧКВ вместе с НФГ может быть рассмотрено у больных без противопоказаний	IIb	B
Введение блокаторов IIb/IIIa может быть начато у больных высокого риска по дороге в КАГ-лабораторию	IIb	B
<i>Препараты</i>		
Абциксимаб		A
Эптифибатид (двойной болюс)		B
Тирофибан (болюс — высокая доза)		B

*Steg PG. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal, 2012. 33: 2569–2619.*

**Высокая частота ишемических событий у больных ОКС, получающих ДАТТ**

CURE [1]	Клопидогрел	9,3%
TRITON –TIMI 38 [2]	Клопидогрел	12,1%
	Празугрел	9,9%
PLATO [3]	Клопидогрел	11,7%
	Тикагрелор	9,8%

Датский регистр «Тромбоз стентов» [4]  
458 тромбозов у 22 000 пациентов (2%)  
70% больных получали ДАТТ

1. CURE Trial Investigators. *N Engl J Med*, 2001. 345: 494–502.
2. Wiviott SD et al. *N Engl J Med*, 2007. 357: 2001–15.
3. Wallentin L et al. *N Engl J Med*, 2009. 361: 1045–1057.
4. Jochem W. van Werkum et al. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(16): 1399–1409.

У больных ОКС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, частота ишемических событий (ССС/ИМ/ИИ) остается достаточно высокой (около 10% в год). При этом частота тромбозов

стентов не превышает 2%, т. е. у больных, переживших ОКС, достаточно часто встречаются ишемические события в других сосудистых бассейнах (не в бассейне симптом-связанной артерии).

Генерация тромбина у больных ОКС

Подгруппы	При поступлении	Через 6 мес.
	F <sub>1+2</sub> , нмоль/л	F <sub>1+2</sub> , нмоль/л
НС (n = 80)	1,08* (0,90—1,23)	
С событиями (n = 23)	1,05 (0,68—1,43)	
Без событий (n = 57)	1,07 (0,88—1,13)	1,26 (1,07—1,46)
Инфаркт миокарда (n = 32)	1,27* (0,85—1,75)	
с событиями (n = 9)	1,44 (0,34—2,58)	
БЕЗ событий (n = 23)	1,29 (0,72—1,75)	1,22 (0,71—1,67)
Стабильная стенокардия (n = 37)	0,78 (0,59—1,01)	

\*p < 0,0001 по сравнению со стабильной стенокардией.

У больных ОКС F1+2 — маркер генерации тромбина выше, чем у больных стабильной стенокардией. Повышение F1+2 сохраняется до 6 мес. у больных ОКС, переживших этот период без повторных событий

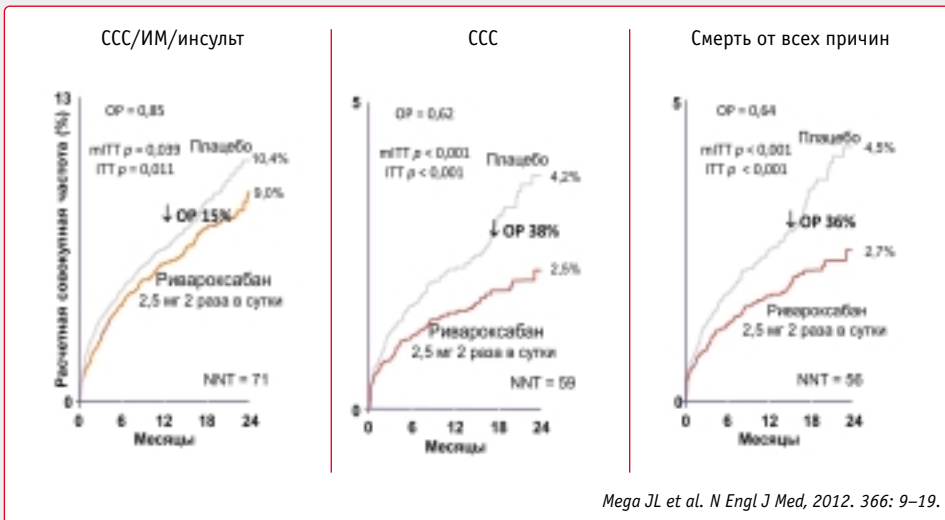
Merlini PA et al. *Circulation*, 1994. 90: 61–68

Улучшение клинической картины у больного, пережившего ОКС, не означает стабилизацию процесса атеротромбоза, а активация системы свертывания крови сохраняется длительно и отражает т. н. «бремя атеротромбоза» и обосновывает усиление двойной антитромбоцитарной терапии антикоагулянтом.

Улучшение клинической картины у больного, пережившего ОКС, не означает стабилизацию процесса атеротромбоза, а активация системы свертывания крови сохраняется длительно и отражает т. н. «бремя атеротромбоза» и обосновывает усиление двойной антитромбоцитарной терапии антикоагулянтом.

ATLAS ACS 2 TIMI 51: составляющие первичной КТ.

Ривароксабан 2,5 мг x 2 раза в сутки, принимавшие аспирин + тиенопирин



Mega JL et al. *N Engl J Med*, 2012. 366: 9–19.

По данным исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51, присоединение ривароксабана в дозе 2,5 мг x 2 раза в сутки к АСК и клопидогрелу снижает относительный риск ССС/ИМ/ИИ на 15%, ССС на 38% и смерти от всех причин на 36%.

**ATLAS ACS 2 TIMI 51: кровотечения.**  
**Вся популяция аспирина и аспирина + тиаенопиридина**

Кровотечения	Ривароксабан 2,5 мг x 2 р в день n = 5 114	Плацебо n = 5113	P
Большие (TIMI), не связанные с АКШ	65 (1,8%)	19 (0,6%)	<0,001
Малые (TIMI)	32 (0,9%)	20 (0,5%)	0,09
Внутричерепные	14 (0,4%)	5 (0,2%)	0,04
Фатальные	6 (0,1%)	9 (0,2%)	0,45

*Mega JL et al. NEJM, 2012. 366: 9–19.*

Однако это сопровождается повышением риска кровотечений.

**Ривароксабан 2,5 мг x 2 р в добавление к ДАТТ у больных, переживших ОКС: анализ подгрупп\***

Подгруппа	Первичная конечная точка ССС/ИМ/ИИ	ССС	Эффективность: предотвращенные ССС (не от кровот.), ИМ, ИИ Безопасность: фатальные кровот., симп. В/Ч кровот.
Все больные	ОР 0,84 ДИ (0,72—0,97) ↓АР — 1,6%, NNT — 63	ОР 0,66 ДИ (0,51—0,86) ↓АР — 1,6%, NNT — 63	Эффективность: -125 Безопасность: +10
Больные без ИИ/ТИА в анамнезе	ОР 0,81 ДИ (0,69—0,94) ↓АР — 1,8%, NNT — 56	ОР 0,63 ДИ (0,48—0,82) ↓АР — 1,5%, NNT — 67	Эффективность: -143 Безопасность: +8
Больные с ↑ маркерами некроза и без ИИ/ТИА в анамнезе	ОР 0,80 ДИ (0,68—0,94) ↓АР — 2,1%, NNT — 48	ОР 0,55 ДИ (0,41—0,74) ↓АР — 2%, NNT — 50	Эффективность: -159 Безопасность: +3

\* Адаптировано из EMA/CHMP/794349/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Xarelto Assessment report. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000944/WC500144718.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500144718.pdf). Дата доступа 27.10.2015.

Ривароксабан — первый пероральный АКГ, для которого удалось найти дозу (2,5 мг x 2 р), присоединение которой к комбинации АСК и клопидогрела у больных ИМ без инсульта в

анамнезе и с низким риском кровотечений снижает частоту ишемических событий и смерти при приемлемом риске кровотечений.

### Рекомендации ЕОК

#### Европейские рекомендации по лечению ИМ с ↑ ST, 2012 г.<sup>1</sup>

Назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза может быть рассмотрено (may be considered) у отдельных больных с низким риском кровотечения, получающих аспирин и клопидогрел (IIb B)

#### Европейские рекомендации по реваскуляризации, 2014 г.<sup>2</sup>

Назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза может быть рассмотрено (may be considered) у отдельных больных ОКС с низким риском кровотечения, подвергнутых ЧКВ и получающих аспирин и клопидогрел (IIb B)

#### Европейские рекомендации по лечению ОКС без ↑ ST, 2015 г.<sup>3</sup>

Больным ОКСбпST, получающим аспирин и клопидогрел, с низким риском кровотечения и без инсульта или ТИА в анамнезе, после прекращения лечения парентеральными антикоагулянтами возможно назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг х 2 раза в день на срок до 1 года (IIb B).

<sup>1</sup> Steg PG et al. *European Heart Journal*, 2012. 33: 2569–2619.

<sup>2</sup> Windecker S et al. *European Heart Journal*, 2014. 35: 2541–2619.

<sup>3</sup> Roffi M et al. *European Heart Journal*, 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

### Каким больным ОКС предпочтительнее назначить клопидогрел (1)

ОКС без ↑ ST с низким риском неблагоприятных исходов  
(не соответствующие критериям PLATO)

ОКС с ↑ ST, если реперфузия проводится с помощью  
тромболитической терапии

ОКС с ↑ ST, если реперфузия не проводилась

## Каким больным ОКС предпочтительнее назначить клопидогрел (2)

### ОСОБЫЕ СЛУЧАИ

ОКС + показания к длительному приему антикоагулянтов (ФП, ВТЭО, протезы клапанов, АФС) в составе двойной и тройной антитромботической терапии

При непереносимости аспирина в качестве монотерапии или комбинации с антикоагулянтом

В составе ДАТТ при лечении ривароксабаном (2,5 мг x 2 p) у больных, переживших ОКС

При наличии специфических побочных эффектов (одышка) тикагрелора

Финансовые соображения

Плановые ЧКВ у больных стабильной ИБС

### Антитромботическая терапия ОКС

#### 1. Аспирин обязателен

#### 2. Эффективные антикоагулянты в остром периоде:

- Фондапаринукс
- Эноксапарин
- НФГ
- Бивалирудин

#### 3. Блокаторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>:

- Тикагрелор
- Празугрел
- Клопидогрел

#### 4. Блокаторы GP IIb/IIIa

(при ЧКВ у больных высокого риска)

- Абциксимаб
- Тирофибан \*
- Эптифибатид
- Монофрам \*

#### 5. Ворапаксар \* + аспирин + клопидогрел?

#### 6. Ривароксабан + аспирин + клопидогрел

\* Не зарегистрирован в РФ.

Антитромботическая терапия ОКС на современном этапе требует одновременного назначения нескольких антитромботических препаратов. В ряде случаев их число может достигать 4 или 5. При этом с точки зрения медицины доказательств изучены ограниченные комбинации, и остается много вопросов, касающихся безопасности их применения. Врачу при выборе оптимальной комбинации антитромботических препаратов у больного ОКС сле-

дует принимать во внимание прежде всего эффективность препарата в профилактике тромбоза, риск кровотечений у больного, наличие сопутствующей патологии, требующей постоянного приема антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, венозные тромбозы, протезированные клапаны сердца и т. п.), собственные знания и опыт по использованию конкретного лекарства и, конечно, здравый смысл.

