

# Антитромбоцитарные вмешательства в профилактике и лечении обострений ИБС

## Антитромбоцитарная терапия обострений коронарной болезни – 2009

### Некоторые проблемы

*Н.А.Грацианский*

Центр атеросклероза  
и лаборатория клинической кардиологии  
НИИ Физико-Химической Медицины

[athero.ru](http://athero.ru)

# Пути, ведущие к агрегации тромбоцитов и точки приложения дезагрегантов



# Состояния при КБС, когда используются антитромбоцитарные агенты

Острые коронарные синдромы

С подъемами ST

Без подъемов ST

без связи с ЧКВ\*, стентами,

в связи с ЧКВ

Стабильная КБС

Вторичная профилактика

Сопровождение ЧКВ (разные стенты, длительность ?)

\* ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

# Антитромбоцитарные средства

Используемые в настоящее время:

Аспирин

Клопидогрель

Проблемы:

Дозы (баланс ишемия-кровотечение)

Все же неоптимальная эффективность

Антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa

Проблема – узкая область применения

Внедряемые и активно изучаемые:

Ингибиторы рецепторов к АДФ

в т.ч. обратимые

Ингибиторы рецепторов к тромбину

# Антитромбоцитарная терапия в современных руководствах по лечению ОКС

Соответствующие официальные документы  
профессиональных кардиологических  
общественных организаций.



**Антитромбоцитарные средства  
при ОКС с подъемами ST (ОКС П ST),  
ИМ с подъемами ST (ИМ П ST),**

*Комбинированное использование  
ингибиторов агрегации тромбоцитов ...*

*АСК и клопидогрела*

*- показано всем больным...*

# Антитромбоцитарные средства. ОКС ПСТ, ИМ ПСТ **Рекомендации ВНОК-2008**

Клопидогрел следует дать одновременно с АСК  
как можно раньше, например *еще на догоспитальном этапе*,  
причем в нагрузочной дозе.

Обычная величина нагрузочной дозы 300 мг,  
при планирующейся первичной ТБА\* [ЧКВ]  
она может быть увеличена до 600 мг.

Первая доза у лиц >75 лет – 75 мг.

Поддерживающая доза – 75 мг 1 раз в сутки.

Длительность применения с АСК после ТЛТ или без реперфузии  
- по крайней мере до 4 недель,  
после ТБА [ЧКВ] со стентированием – до 1 года.

\* ТБА – транслюминальная баллонная ангиопластика

# Руководство ЕКО-2008. ОКС ПСТ. Антитромботическое лечение без реперфузионной терапии

Рекомендации	Класс	УУ*
<b>Антитромбины</b>		
Внутривенный болюс <b>фондапаринукса</b> затем через 24 часа подкожная доза	I	B
Если нет фондапаринукса: эноксапарин в/в болюс затем через 15 мин первая доза п/к. Если возраст >75 лет – без в/в болюса и с уменьшенной первой п/к дозой	I	B
•или болюс в/в [НФ] гепарина (с учетом веса), затем в/в инфузия (с учетом веса)	I	B
<b>Антитромбоцитарная терапия</b>	I	A
если еще не на аспирине – <b>аспирин</b> внутрь (не покрытый оболочкой) или в/в.		
<b>Клопидогрель</b> внутрь	I	B

\* УУ – уровень, степень убедительности данных, обосновывающих то или иное положение.

Руководство ЕКО-2008. ОКС ПСТ.  
Длительное медикаментозное лечение

Рекомендации	Класс	УУ
<b>Антитромбоцитарные средства</b>		
Аспирин навсегда (forever) (75-100 мг/сут) всем больным без аллергии	I	A
<b>Клопидогрель (75 мг/сут) в течение 12 месяцев всем больным, независимо от лечения в остром периоде.</b>	IIa	C
Клопидогрель (75 мг/сут) всем больным с противопоказаниями к аспирину (forever ??)	I	B

## Руководство ЕКО- 2007. ОКС БПСТ.

# Рекомендации по применению антитромбоцитарных средств для приема внутрь

....

**Клопидогрель должен быть продолжен в течение 12 мес,**  
**при отсутствии повышенного**  
**(excessive – чрезмерного) риска кровотечений (I-A)\*.**

*Eur Heart J 2007; 28: 1598*

\* Факторы риска желудочнокишечных кровотечений см. на след. рисунке.  
До последнего времени нет удовлетворительного метода оценки риска кровотечений, позволяющего оценить сравнительную опасность кровотечений и ишемических событий при КБС (у больных, недавно перенесших ОКС).

# Минимизация риска желудочнокишечных кровотечений

Потребность в антитромбоцитарной терапии

↓ Да

Оценка желудочнокишечных факторов риска

Осложнения язвы в прошлом  
Язвенная болезнь в прошлом  
(без кровотечения)  
Желудочнокишечное кровотечение  
*Двойная антитромбоцитарная терапия*  
Сопутствующая терапия антикоагулянтами

Да

Тест на *H. Pylori*?  
Лечение  
при инфекции

Да

Ингибиторы  
протонного  
насоса

Нет

Более одного фактора риска:  
Возраст  $\geq 60$  лет  
Использование кортикостероидов  
Диспепсия или симптомы  
гастроэзофагального рефлюкса

Ингибиторы протонного насоса

**Руководство ЕКО-2007. ОКСБПСТ.  
Рекомендации в отношении резистентности  
к антитромбоцитарному лечению/  
взаимодействия лекарств.**

**НПВС** (селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 или неселективные НПВС) не должны применяться в комбинации *ни* с аспирином, *ни* с клопидогрелем (III-C).

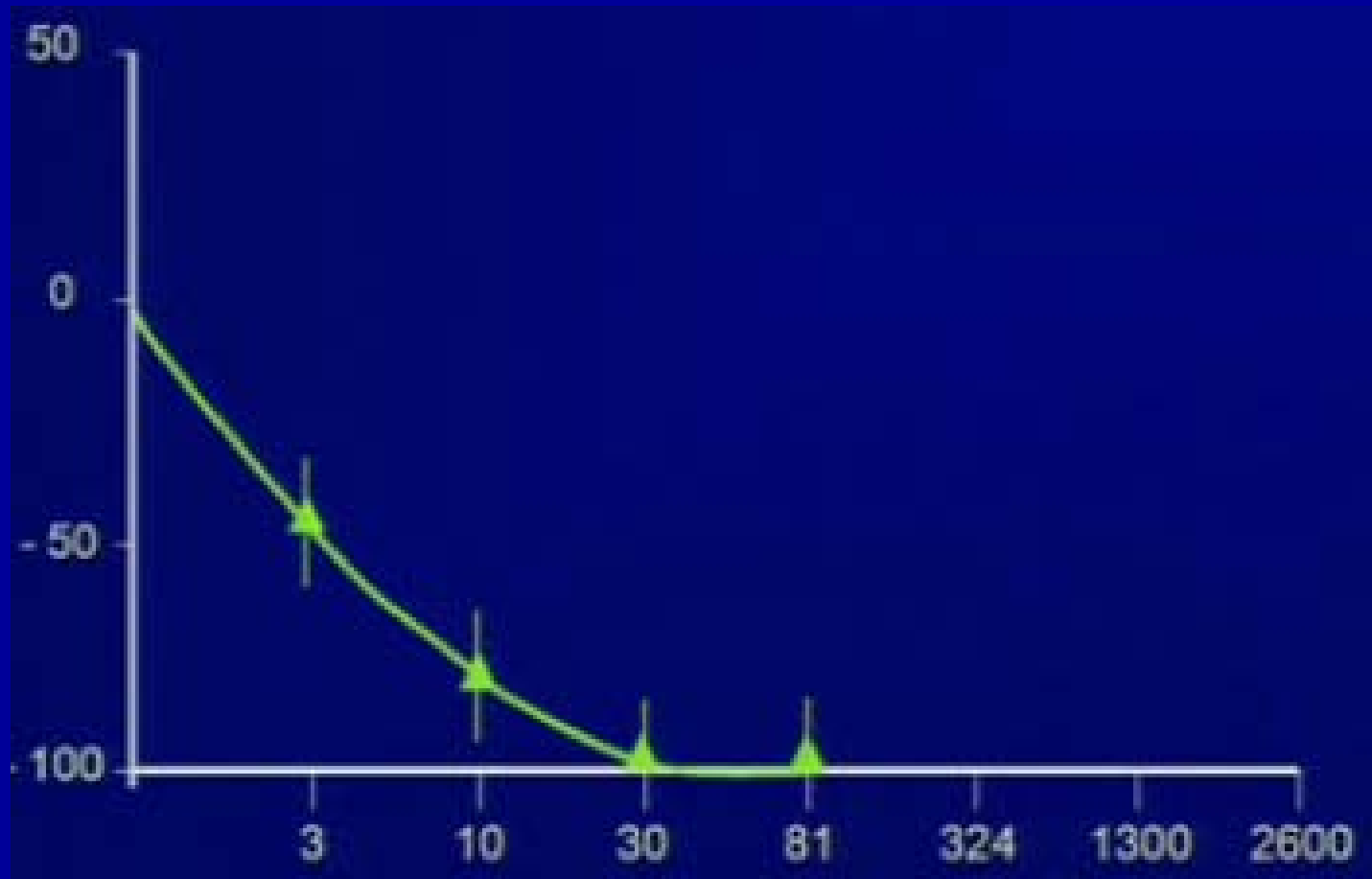
**Клопидогрель** может применяться со всеми статинами (I-B).

**Рутинная оценка ингибирования агрегации тромбоцитов у больных, получающих терапию аспирином или клопидогрелем, или ими вместе, не рекомендована** (IIb-C).

**Доза аспирина  
(ацетилсалициловой кислоты)**

# Доза аспирина и тромбоксан сыворотки

Тромбоксан -  
изменения  
от плацебо  
(%)

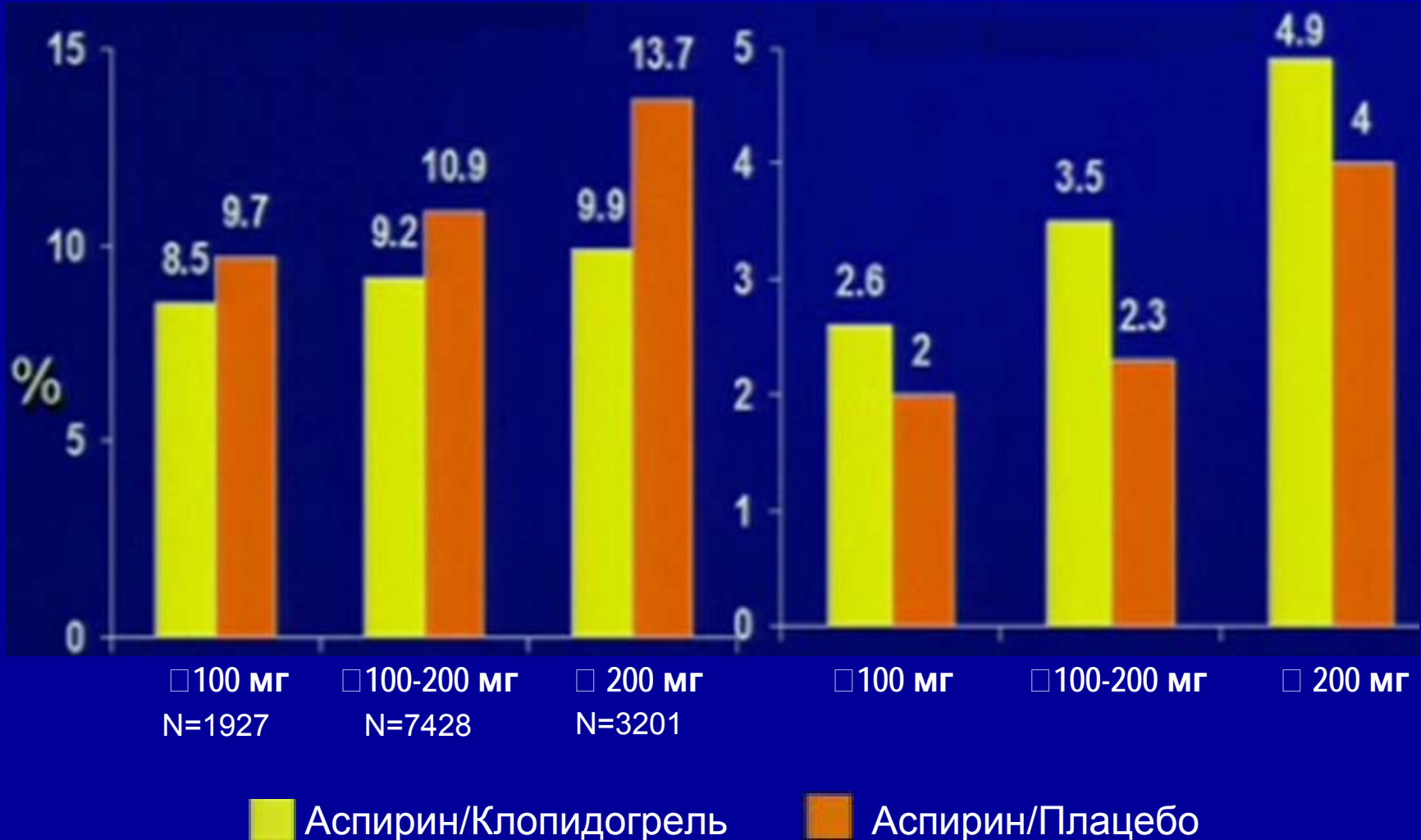


Доза аспирина (мг/сут, лог. шкала)

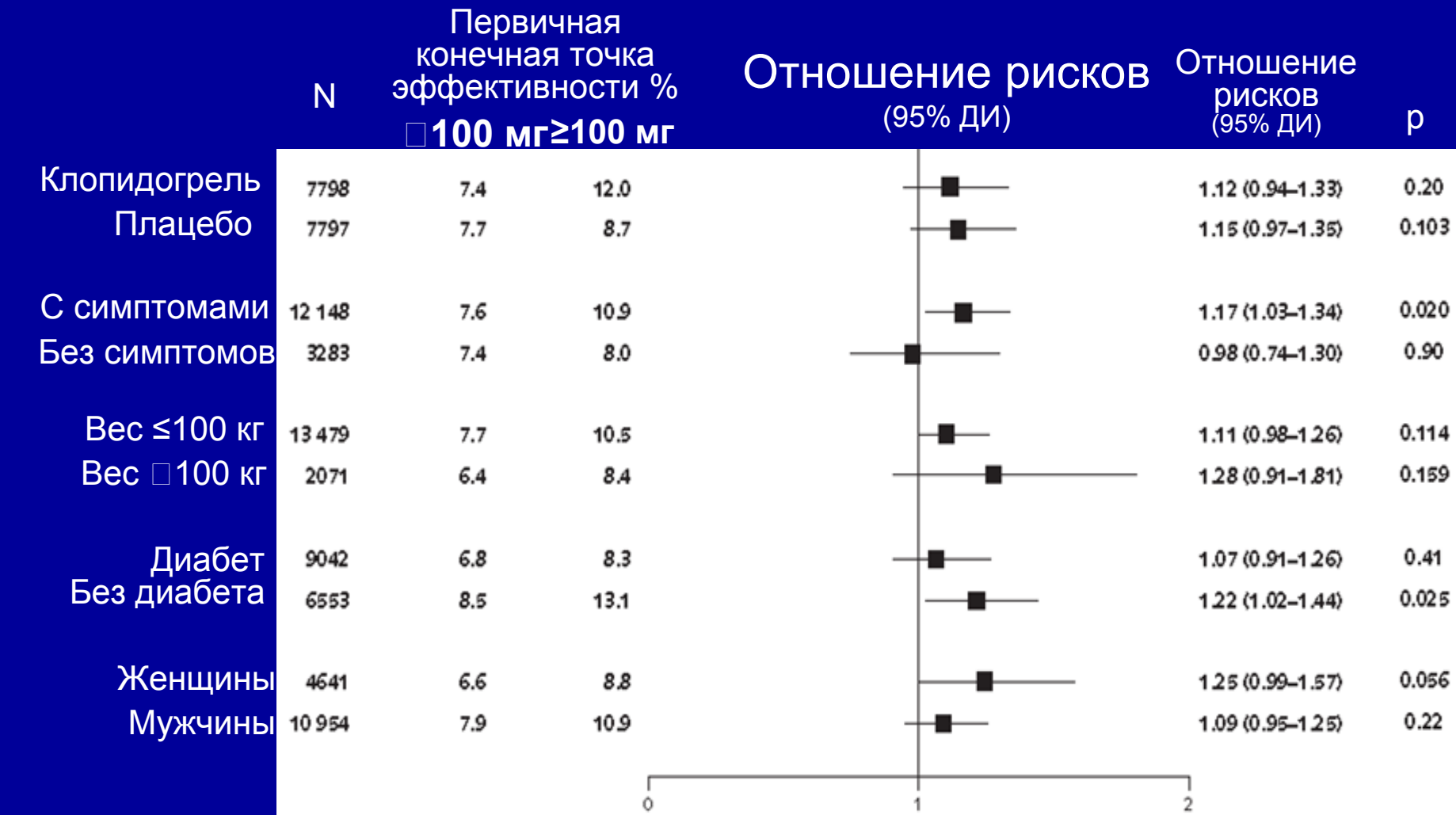
# CURE. Доза аспирина и исходы.

СС смерть, ИМ, инсульт

Крупные кровотечения



# CHARISMA. СС смерть, инфаркт миокарда, или инсульт в зависимости от дозы аспирина в различных подгруппах



Более высокая доза аспирина лучше | Более высокая доза аспирина хуже

Steinhubl SR et al, CHARISMA Investigators. Ann Intern Med. 2009;150:379

**Лабораторная резистентность  
к антитромбоцитарным средствам  
(аспирин, клопидогрель)  
и ее клиническое значение**

# Резистентность к антитромбоцитарным средствам что понимают под этим термином ?

1. Неспособность защитить человека от тромботических осложнений, в частности тромбоза стентов
2. Неспособность оказать желаемый эффект на одну или более функций тромбоцитов по данным лабораторных тестов (агрегация, время кровотечения)

# Резистентность к антитромбоцитарным средствам: клиническая и лабораторная

«Клиническая резистентность к антитромбоцитарным лекарствам, принимаемым внутрь, имеет место, если у пациента в то время, когда он принимает антитромбоцитарное средство происходит сердечнососудистое событие.

Лабораторная резистентность к антитромбоцитарным лекарствам, принимаемым внутрь, имеет место, если реактивность тромбоцитов *in vivo* недостаточно (*not properly*) заблокирована, несмотря на использование антитромбоцитарных лекарств».

*«Межиндивидуальная вариабельность в реакции на антитромбоцитарные лекарства».*  
*Рабочая группа по резистентности к антитромбоцитарным лекарствам, созданная Секцией по Сердечнососудистым Вмешательствам Польского Общества Сердца, признанная Европейским Кардиологическим обществом. Eur Heart J 2009; 30: 426*

**Руководство ЕКО-2007. ОКСБПСТ.  
Рекомендации в отношении резистентности  
к антитромбоцитарному лечению/  
взаимодействия лекарств.**

...

...

**Рутинная оценка ингибирования агрегации тромбоцитов у больных, получающих терапию аспирином или клопидогрелем, или ими вместе, не рекомендована (IIb-C).**

# Лабораторные тесты, применяемые для измерения антитромбоцитарного действия аспирина

Тест	Метод	Достоинства	Недостатки
Агрегация тромбоцитов	Оптическая агрегометрия	Широкое использование Коррелирует с клиническими событиями	-Низкая специфичность -Не установлена чувствительность -Трудоемкая -Результаты интерпретируются оператором
	Полуавтоматическая агрегометрия (RPFA, PFA-100)	Просты в использовании Являются экспресс методами	-Не установлена чувствительность -Низкая специфичность -Не установлена связь с клиническими событиями
Время кровотечения	Время кровотечения	Широкое использование, прост в исполнении	-Низкие чувствительность, специфичность, воспроизводимость. -Не установлена связь с клиническими событиями
Биосинтез тромбоксана	Определение тромбоксана В2 в моче	Коррелирует с клиническими событиями	-Неустановленные специфичность, чувствительность, воспроизводимость

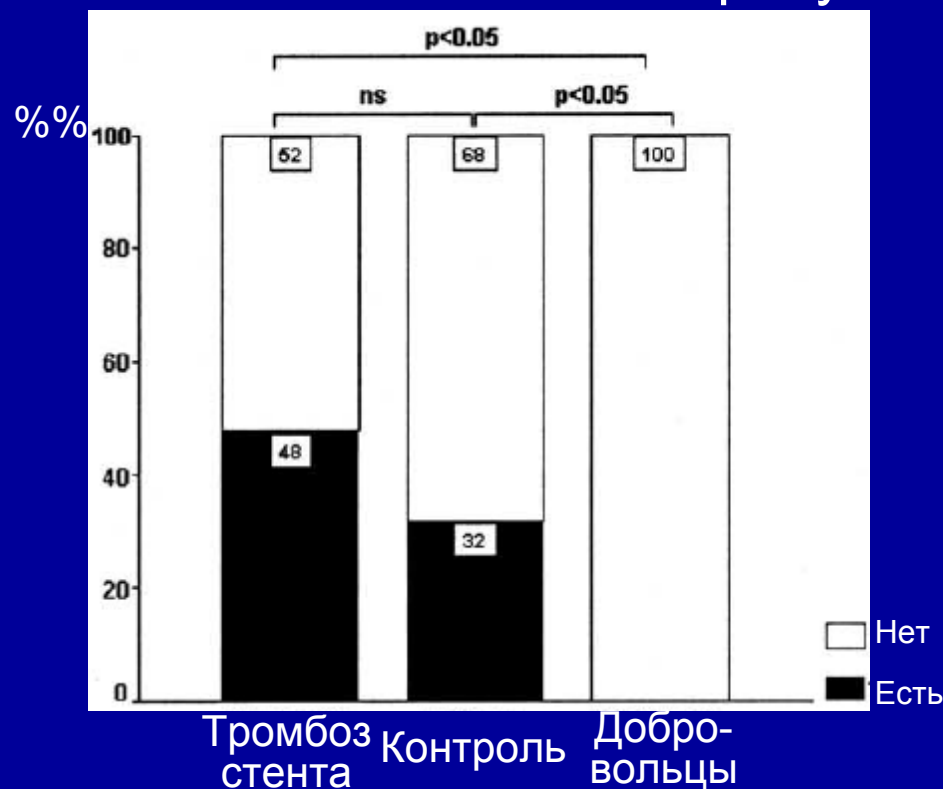
# Тромбоз стентов ассоциируется с нарушенной реакцией на антитромбоцитарную терапию

23 больных, перенесших тромбоз стента.

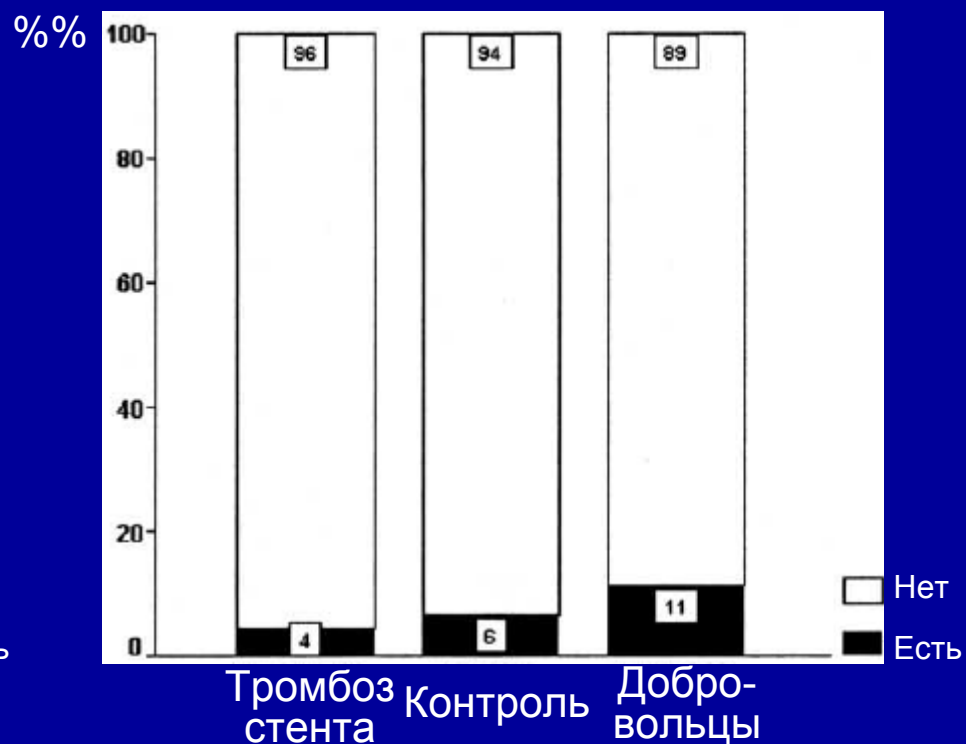
50 подобранных контролей - стенты без тромбоза. 9 здоровых добровольцев.

Агрегация тромбоцитов (оптическая агрегометрия): аспирин 100 мг/сут 1 мес, аспирин+клопидогрель 75 мг/сут (после 300 мг) – 1 мес

## Резистентность к аспирину

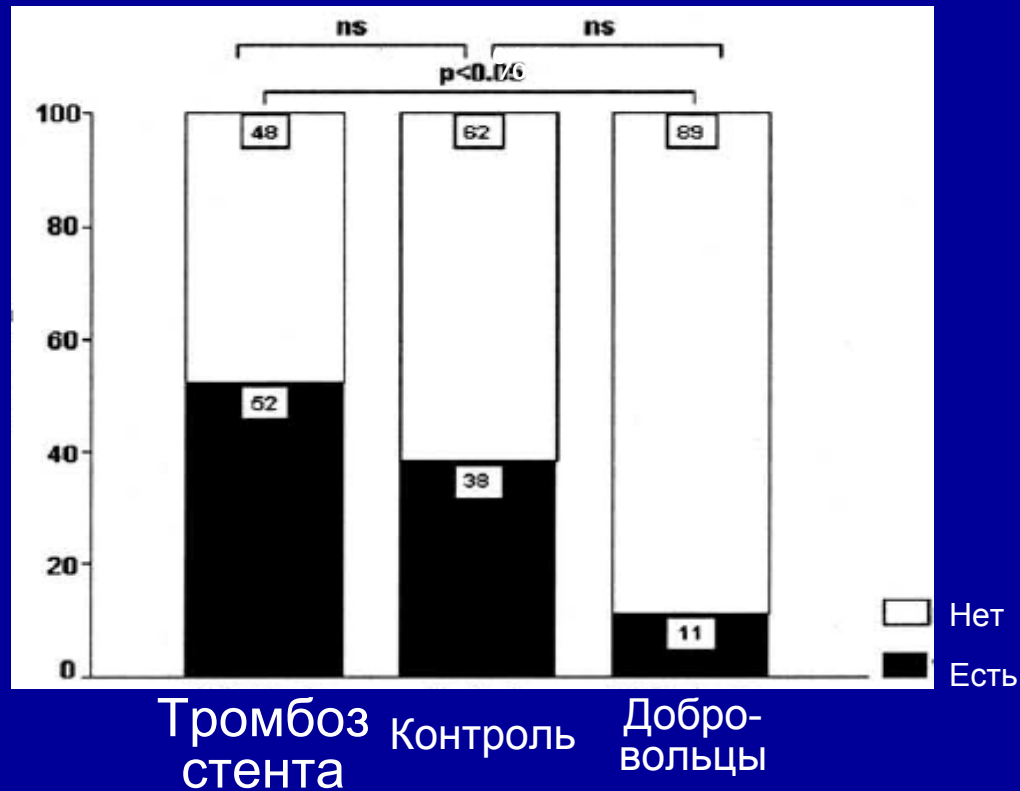


## Резистентность к клопидогрелю



# Тромбоз стентов ассоциируется с нарушенной реакцией на антитромбоцитарную терапию

## Резистентность к аспирину и клопидогрелю



# Исследования ассоциации лабораторной резистентности к аспирину с основными коронарными событиями

*Snoep JD et al. Arch Intern Med 2007; 167:1593*

1813 пациентов в 16 исследованиях

Относительный риск основных коронарных событий

**3.8** (95%ДИ 2.3-6.1)

**Мета-**

**анализы**

*Krasopoulos JD et al. BMJ 2008; 336: 195*

2930 пациентов в 20 исследованиях

Относительный риск основных коронарных событий

**3.85** (95%ДИ 3.08-4.80)

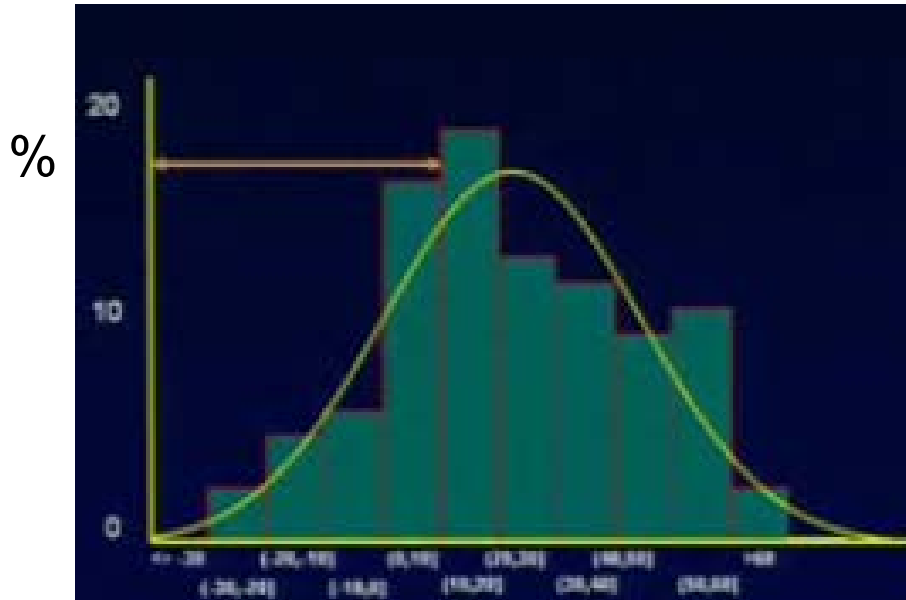
**Ограничения:**

- Включались гетерогенные исследования.
- Размер выборки мал во всех исследованиях (n=14-448).
- Число нежелательных явлений мало во всех исследованиях.
- Частота резистентности к аспирину 5-65% в зависимости от метода выявления и других переменных (факторов)
- Не приверженность (non-compliance) – возможная причина
- Как во всех метаанализах – ретроспективный анализ, не однородные определения, искажение (bias) за счет публикаций исследований с положительным (искомым) результатом

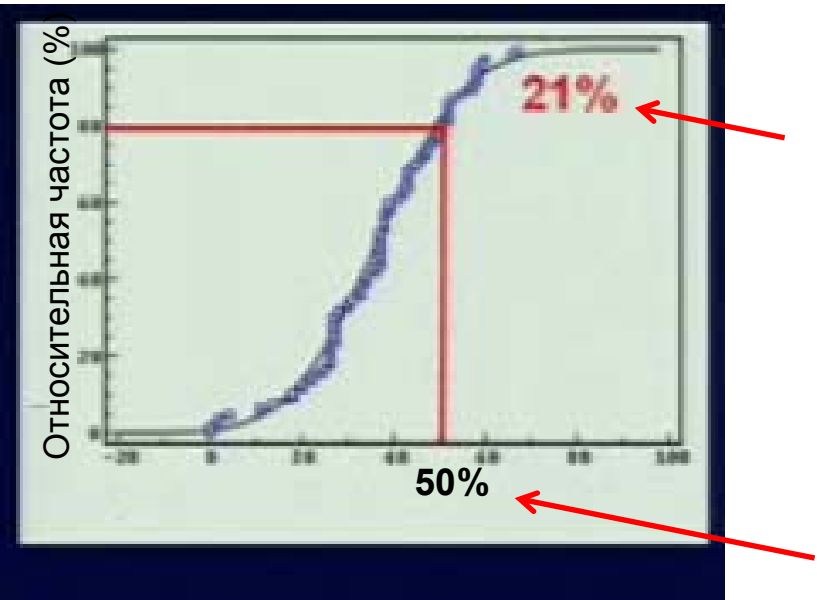
# Непредсказуемость антитромбоцитарного действия клопидогреля

Вариабельность ингибирования  
24 час после 300 мг

Вариабельность агрегации  
на лечении 75 мг/сут



% ингибирования  
агрегации,  
индуцированной 5 мкМ АДФ

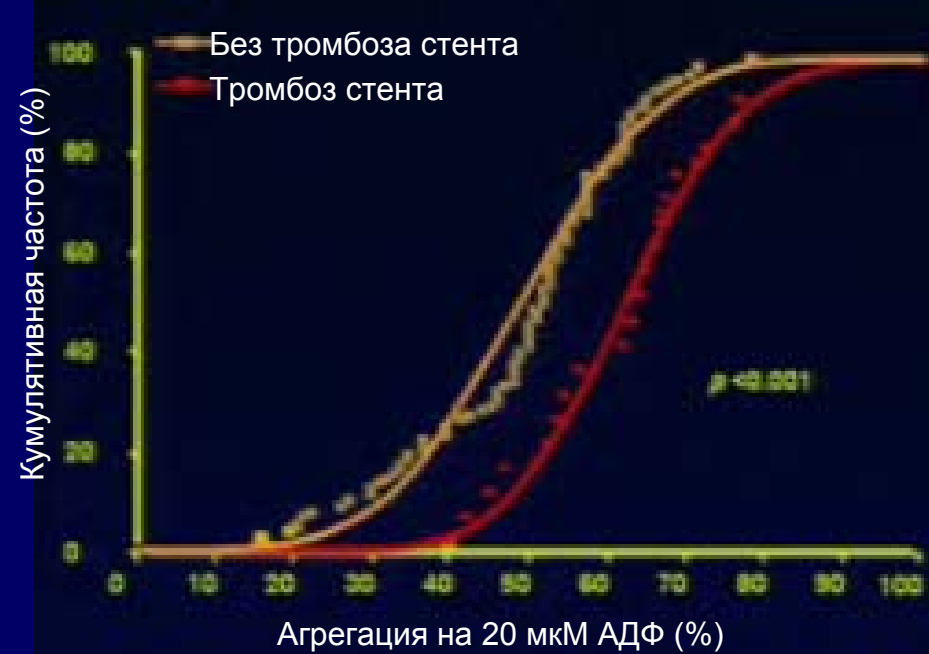


Агрегация на 5 мкМ АДФ

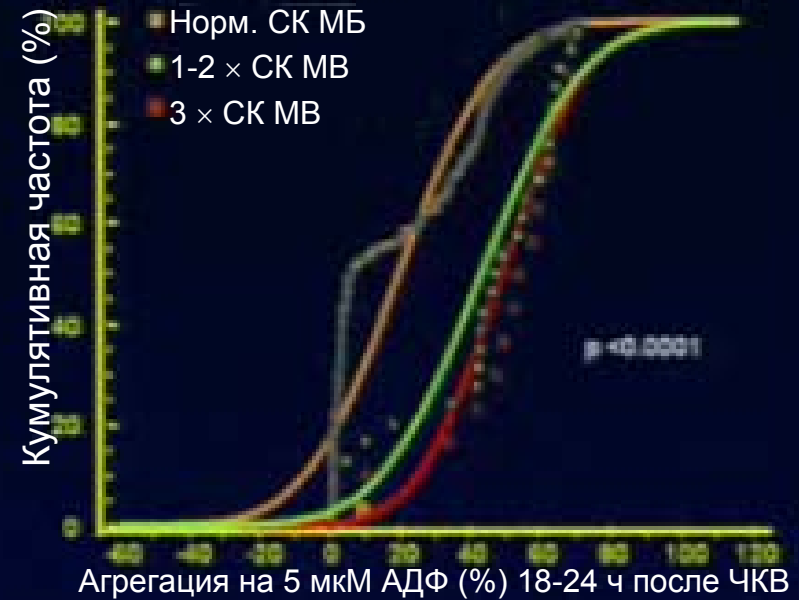
*Gurbel PA et al. Circulation 2003; 107: 2908*

*Bliden KP et al. JACC 2007; 49: 657*

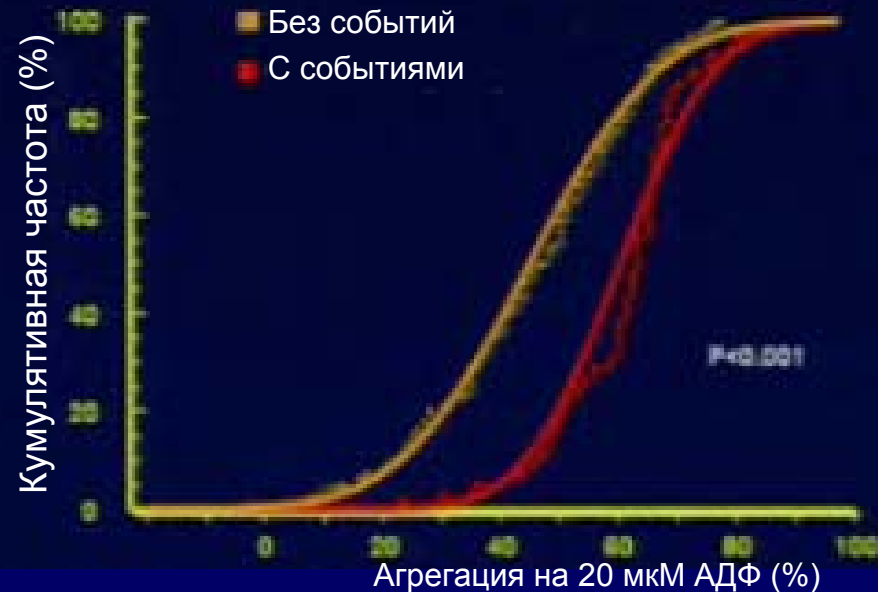
## Агрегация тромбоцитов и тромбоз стента



## Агрегация тромбоцитов и перипроцедурный ИМ



## Агрегация тромбоцитов и ишемические события за 2 года



Gurbel PA et al. Platelets 2008; 19: 595

Gurbel PA et al. JACC; 2008; 51: 836

# Мета-анализ исследований ассоциации лабораторной резистентности к клопидогрелю с основными коронарными событиями

3688 пациентов в 25 исследованиях

Частота лабораторной резистентности к клопидогрелю

**21%** (95%ДИ 17%-25%)

Относительный риск основных коронарных событий

**8.0** (95%ДИ 3.4-19.0)

## Ограничения

Число нежелательных явлений мало во всех исследованиях

Возможная причина - не приверженность к лечению (non-compliance)

Как во всех метаанализах – ретроспективный анализ,

не однородные определения,

искажение (bias) за счет публикаций исследований

с положительным (искомым) результатом

# Резистентность к антитромбоцитарным средствам: мнение рабочей группы\* о клиническом значении ее лабораторного выявления (февраль 2009) (1)

В настоящее время нет клинических данных, полученных в проспективных исследованиях на достаточном числе пациентов, указывающих на то, что рутинное... определение/мониторирование функции тромбоцитов при терапии антитромбоцитарными лекарствами ... ведет к клинически значимым преимуществам.

...

Когда подозревается «резистентность» на основании лабораторных тестов, немедленным практическим следствием должна быть оценка приверженности к рекомендованному лекарству [т.е. попросту, надо выяснить, принимает ли его пациент]

*\*«Межиндивидуальная вариабельность в реакции на антитромбоцитарные лекарства». Рабочая группа по резистентности к антитромбоцитарным лекарствам, созданная Секцией по Сердечнососудистым Вмешательствам Польского Общества Сердца, признанная Европейским Кардиологическим обществом. Eur Heart J 2009; 30: 426*

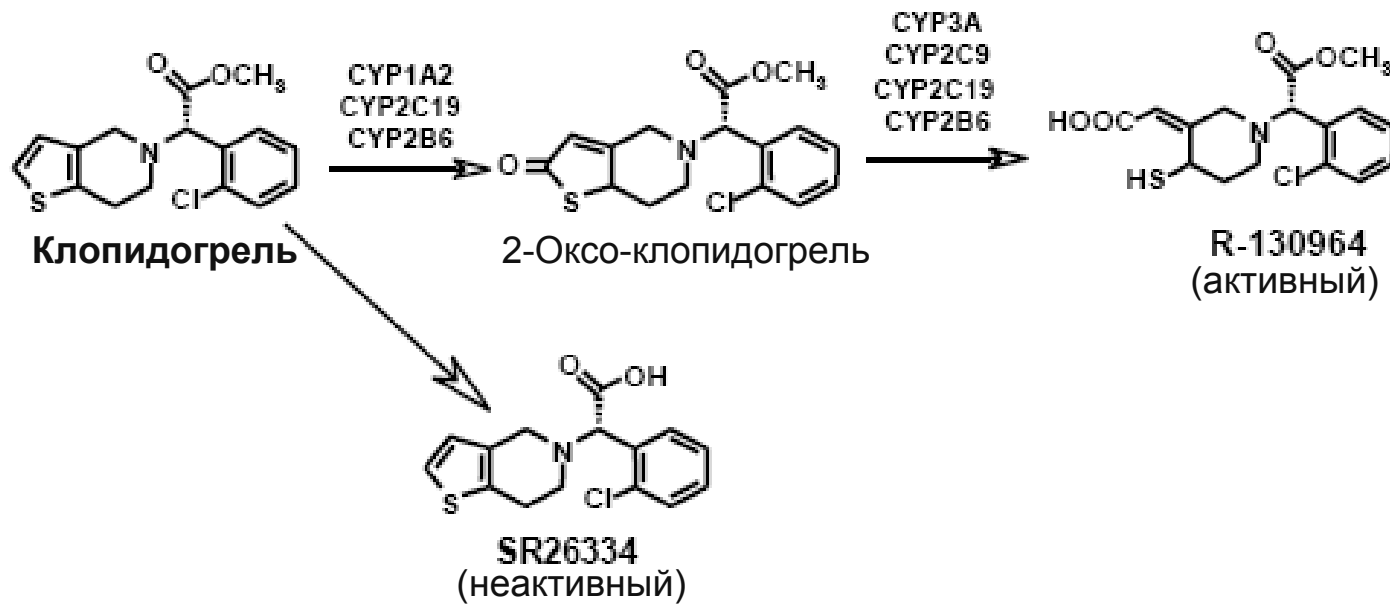
# Резистентность к антитромбоцитарным средствам: мнение рабочей группы\* о клиническом значении ее лабораторного выявления (февраль 2009) (2)

В академических центрах, имеющих опыт выполнения тестов для оценки реактивности тромбоцитов, индивидуальное дозирование антитромбоцитарных средств может быть применено в отдельных случаях, например, у пациентов с множественными сердечнососудистыми факторами риска и повторными тромботическими событиями (тромбоз стентов), несмотря на доказанную приверженность к стандартным дозам антитромбоцитарных лекарств. Эти действия должны осуществляться как исследовательская активность. В настоящее время они не основаны на свидетельствах [доказательствах] [их] эффективности.

*\*«Межиндивидуальная вариабельность в реакции на антитромбоцитарные лекарства». Рабочая группа по резистентности к антитромбоцитарным лекарствам, созданная Секцией по Сердечнососудистым Вмешательствам Польского Общества Сердца, признанная Европейским Кардиологическим обществом. Eur Heart J 2009; 30: 426*

**Генетические определяющие  
реакции на клопидогрель  
и сердечно-сосудистые события  
при его применении**

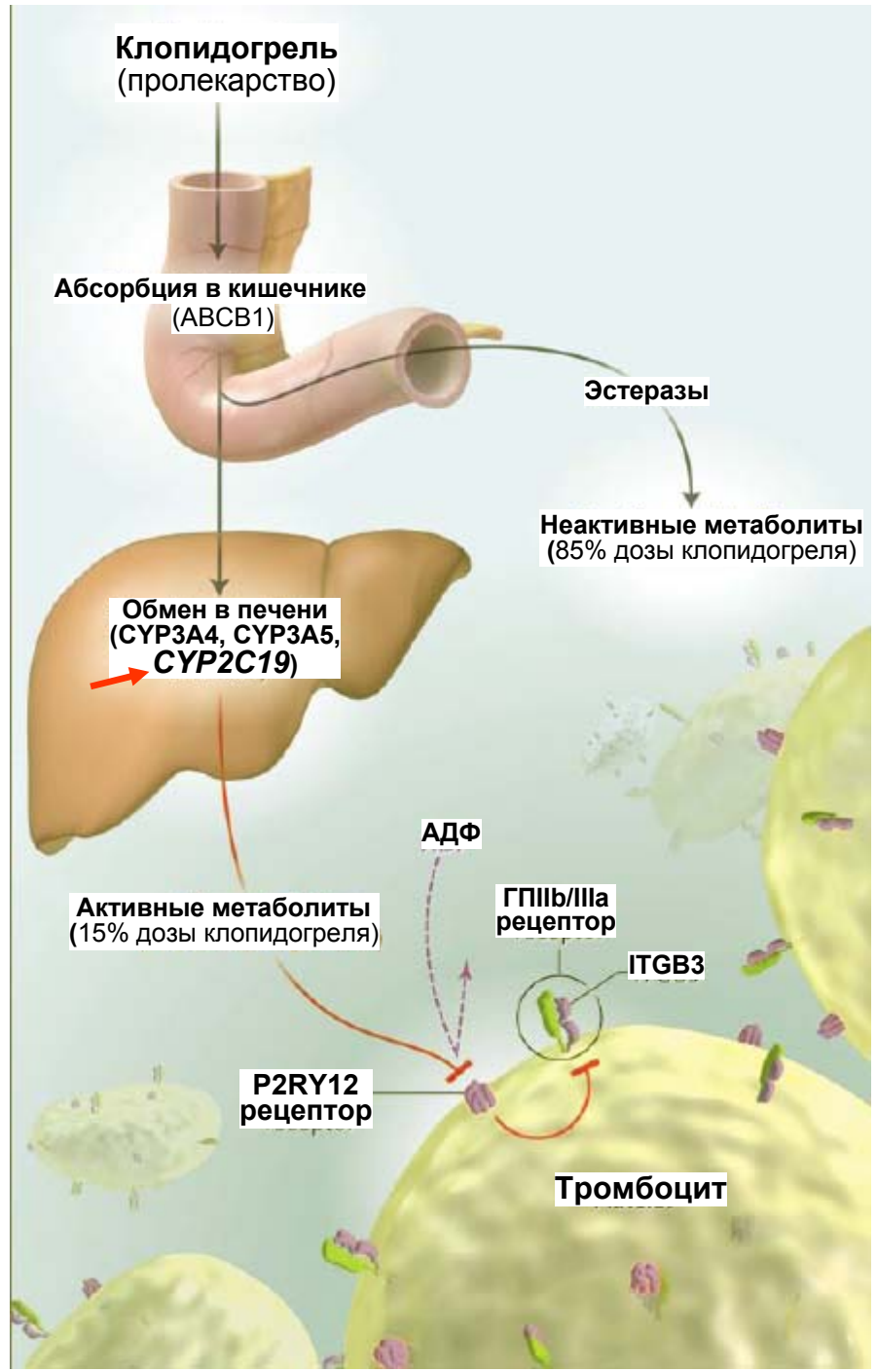
# Схема путей метаболической активации клопидогреля



# Обмен клопидогреля



# Роли протеинов с известными генетическими полиморфизмами в активности клопидогреля.



*Simon E, et al  
for the French Registry  
of Acute STE  
and Non-STE MI  
(FAST-MI) Investigators*

## Полиморфизмы цитохрома P-450 и реакция на клопидогрель

Для антитромбоцитарного действия клопидогрель требует трансформации в активный метаболит ферментами цитохрома P-450 (CYP).

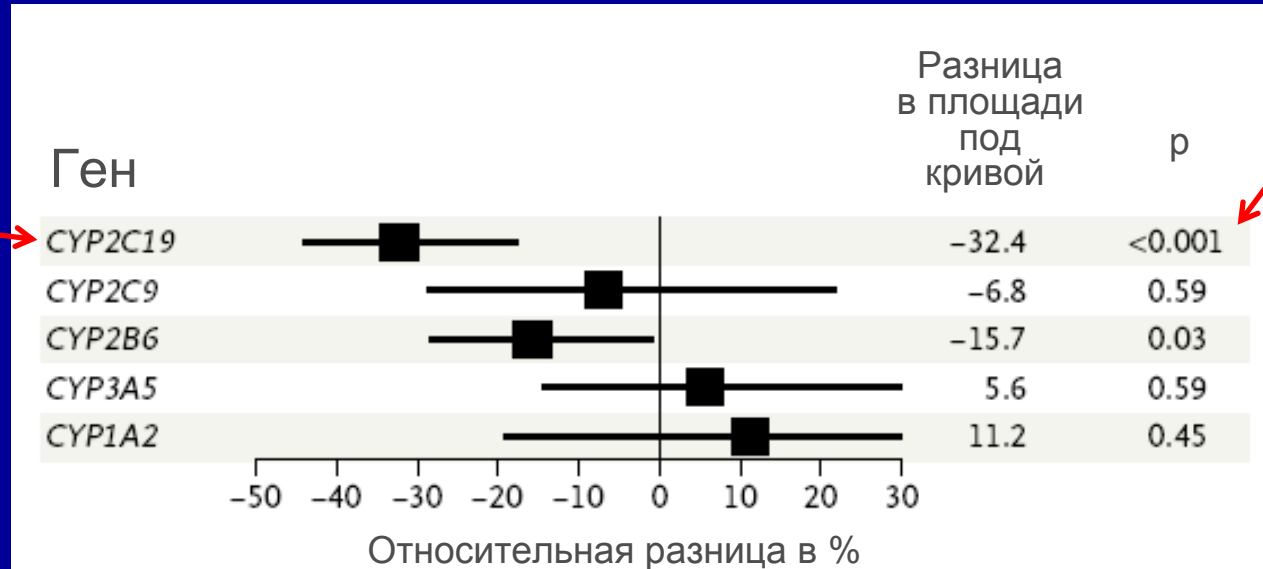
Гены, кодирующие CYP, полиморфны. Имеются часто встречающиеся аллели, образующие ферменты со сниженной функцией (с потерей, уменьшением функции - loss of, reduced function alleles).

Ассоциация между функциональными генетическими вариантами генов CYP, концентрацией в плазме активного метаболита клопидогреля и ингибирования тромбоцитов в ответ на клопидогрель у 162 здоровых людей.

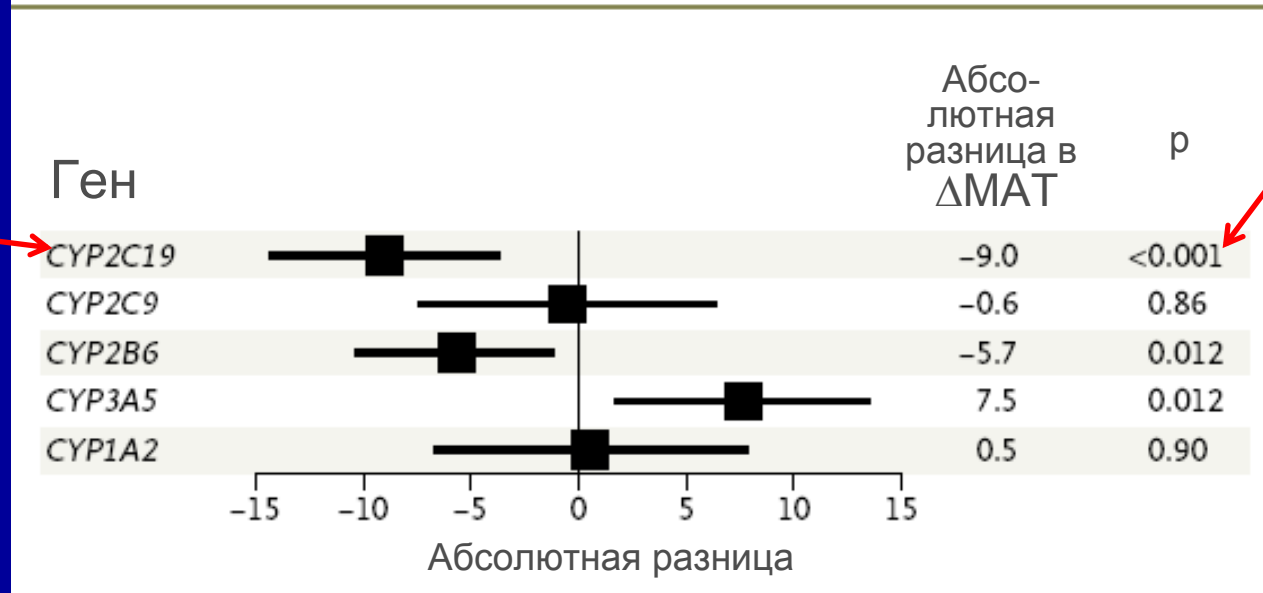
Ассоциация между этими генетическими вариантами и сердечнососудистыми исходами в отдельной когорте из 1477 больных с острыми коронарными синдромами, которых лечили клопидогрелем в испытании TRITON

# Эффекты, ассоциируемые с носительством хотя бы одной аллели, способствующей уменьшению функции фермента

Фармако-  
кинетическая  
реакция  
(экспозиция  
к активному  
метаболиту)



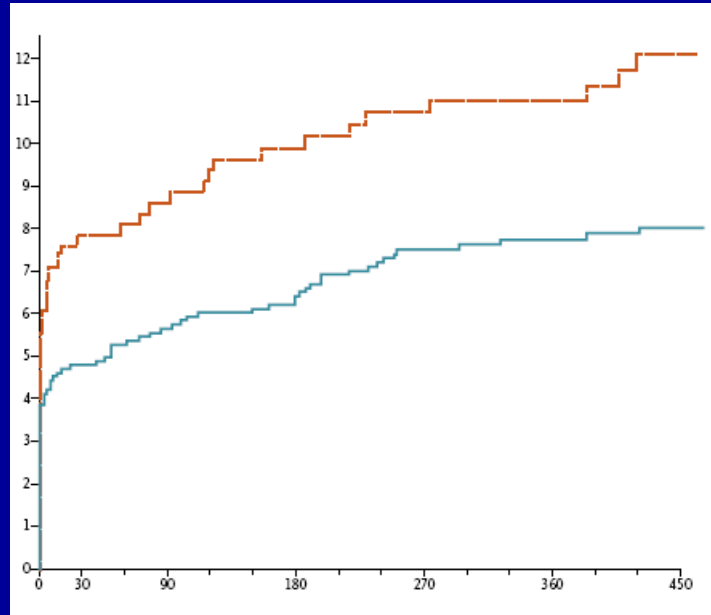
Фармако-  
динамическая  
реакция  
( $\Delta$  максимальной  
агрегации  
тромбоцитов –  
 $\Delta$ МАТ)



# Статус носительства снижающих функцию аллелей CYP2C19 и первичный исход эффективности или тромбоз стента

Леченные  
клопидогрелем  
n=1459

Смерть,  
острый ИМ,  
или инсульт  
(%)



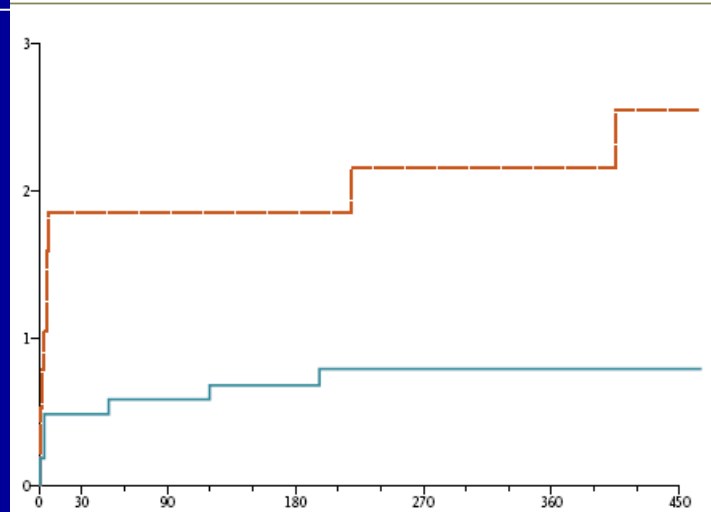
Носители 12.1%

Не носители 8.0%

OR 1.53  
95%ДИ 1.07-2.19  
p=0.01

Леченные  
клопидогрелем,  
ЧКВ, стент(ы)  
n=1389

Определенный  
или вероятный  
тромбоз стента  
(%)



Носители 2.6%

Не носители 0.8%

OR 3.09  
95%ДИ 1.19-8.00  
p=0.02

Дни (сут) после рандомизации

# Полиморфизмы цитохрома P-450 и реакция на клопидогрель

Мы показали, что генетические вариации оказывают действие на фармакологические и клинические реакции на клопидогрель.

Носители уменьшающей (снижающей) функцию аллели *CYP2C19* характеризовались:

- более низкими уровнями активного метаболита клопидогреля;

- уменьшенным ингибированием тромбоцитов;

- более высокой частотой

- основных сердечнососудистых событий,

- включая тромбоз стентов.

# Полиморфизм P450 2C19 у молодых больных, леченных клопидогрелем после инфаркта миокарда

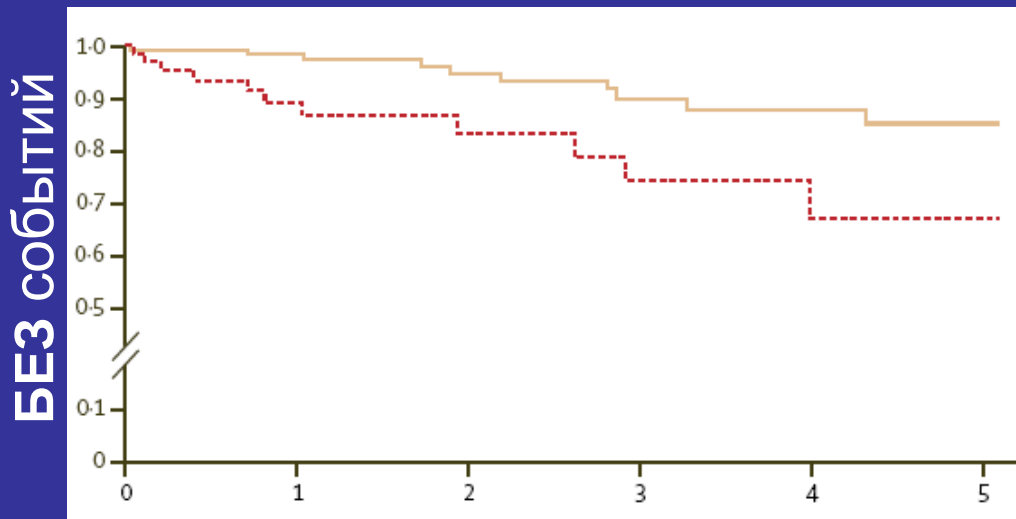
Частый генетический вариант 681 G>A (\*2) цитохрома P450 2C19 (CYP2C19) вносит важный вклад в интериндивидуальную вариабельность антитромбоцитарного действия клопидогреля.

Оказывает ли влияние полиморфизм CYP2C19\*2 на длительный отдаленный прогноз больных, получающих хроническое лечение клопидогрелем ?

259 пациентов < 45 лет - первый ИМ – экспонированы к клопидогрелю  $\geq 1$  мес. Выполнено определение CYP2C19\*2.

# Оценки Каплан-Мейер для частот первого СС события (смерть, нефатальный ИМ, срочная реваскуляризация)

За весь срок наблюдения



Неносители

Носители CYP219\*2

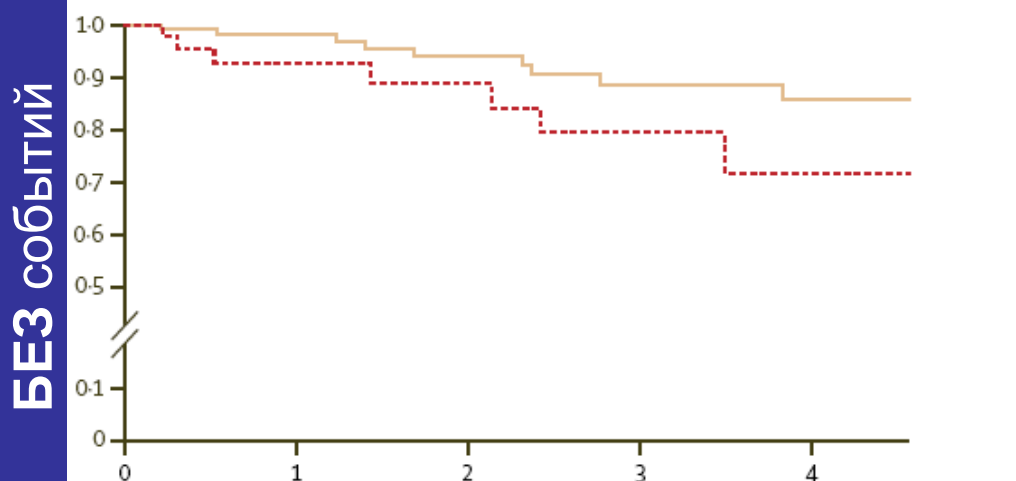
ОР 3.69

95%ДИ 1.69-8.05

$p=0.0005$

Годы наблюдения

После 6 мес от начала клопидогреля



Неносители

Носители CYP219\*2

ОР 3.00

95%ДИ 1.27-7.10

$p=0.009$

Годы после первых 6 мес

# Полиморфизм P450 2C19 у молодых больных, леченных клопидогрелем после инфаркта миокарда

## Заключение

Генетический вариант *CYP2C19\*2* является основным детерминантом прогноза у молодых больных, получающих лечение клопидогрелем после инфаркта миокарда.

Преодолеют ли высокие дозы поддерживающие дозы клопидогреля повреждающее влияние снижающего функцию (loss-of-function) полиморфизма *CYP2C19\*2*, требует дальнейшего изучения.

Сможет ли прогностическая информация о генотипе *CYP2C19\*2* быть использована в лечении больных  
- требует дальнейшего изучения.

Наши результаты должны быть независимо подтверждены !

# Полиморфизм способствующий утрате функции (loss of function) цитохрома P450 2C19 и тромбоз стента после чрезкожного коронарного вмешательства

2485 последовательных пациентов, подвергнутых имплантации стентов после предварительного приема 600 мг клопидогреля.

Генотипы **CYP2C19** определены с помощью TaqMan assay.

Первичная конечная точка:

возникновение определенного (подтвержденного) тромбоза стента за 30 дней после чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Среди включенных пациентов ,

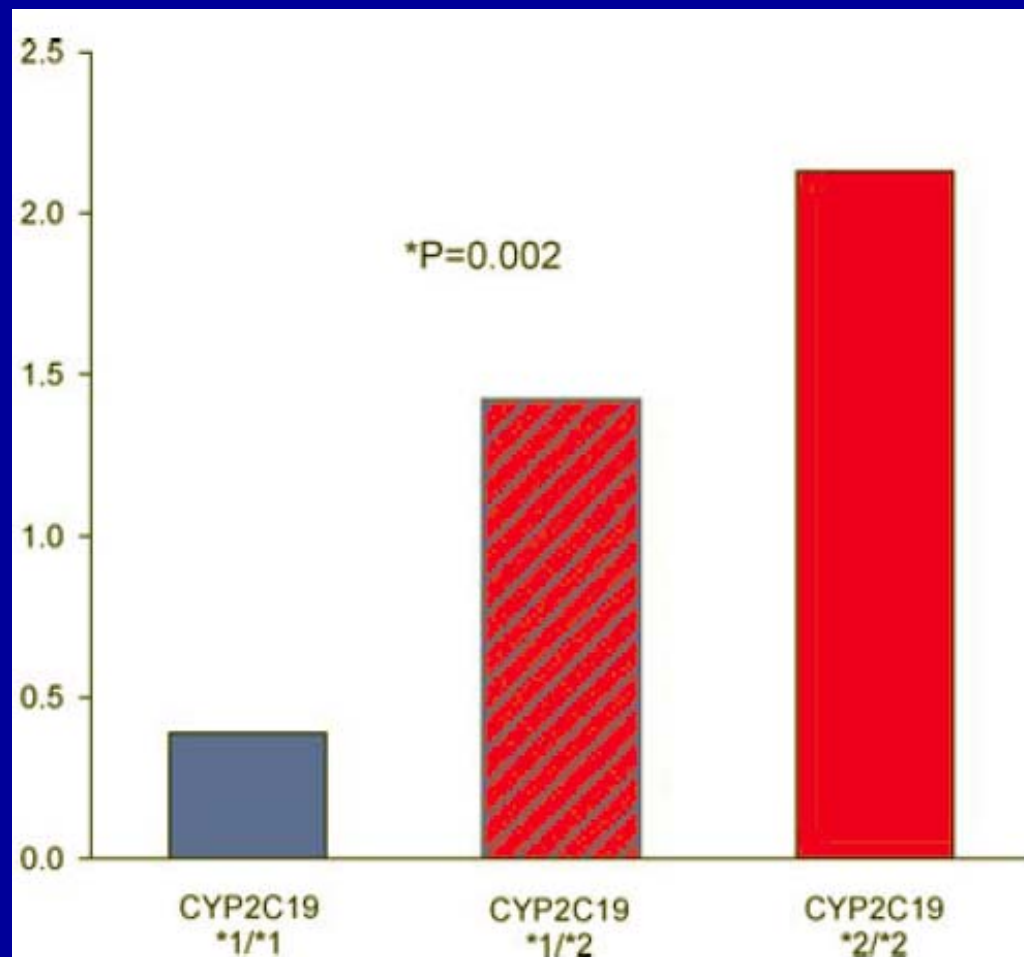
1805 (73%) - гомозиготы по дикому типу (wild-type) **CYP2C19** (\*1/\*1),

680 (27%) носители по крайней мере одной аллели

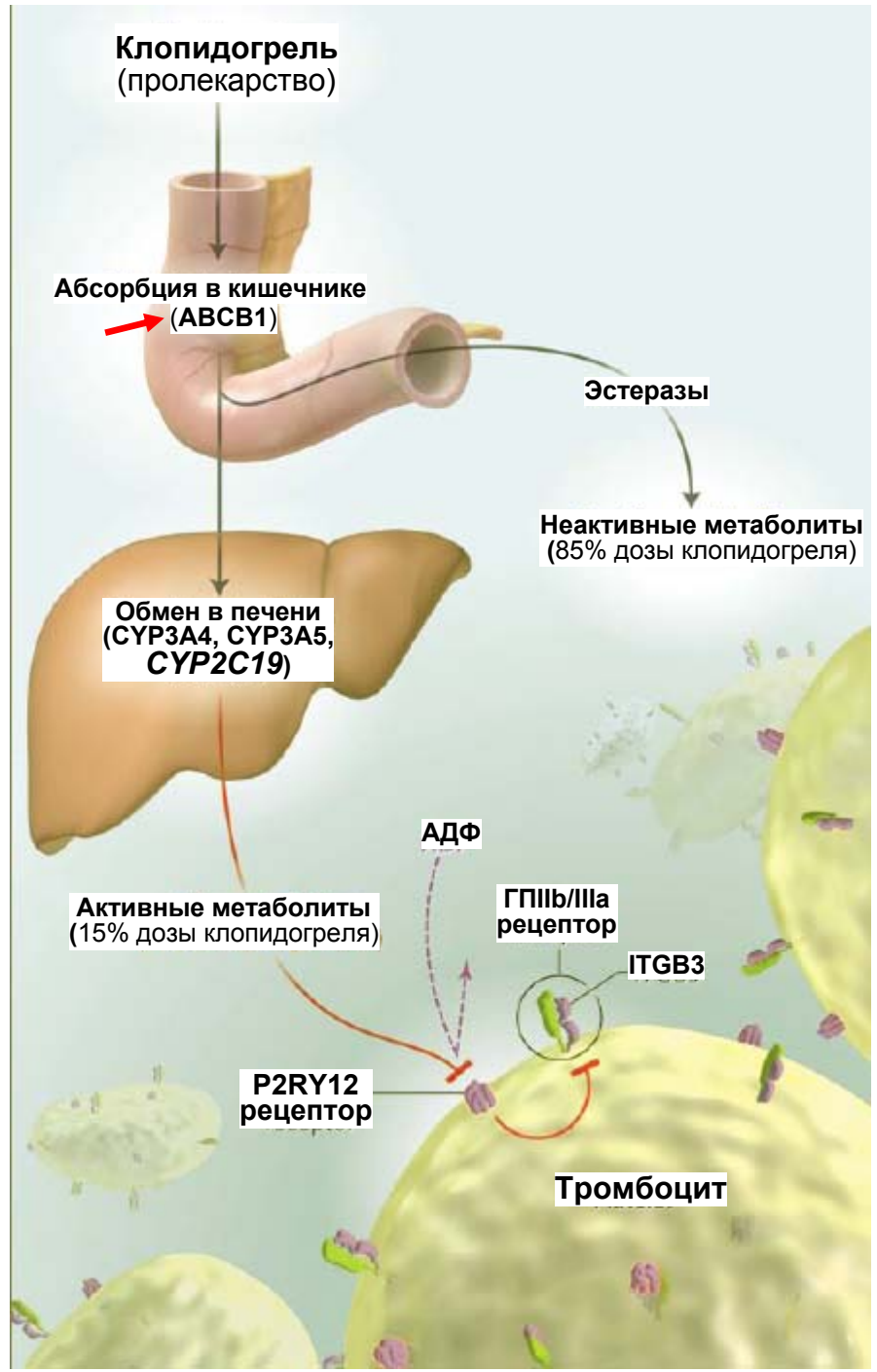
**с loss of function полиморфизмом \*2 (\*1/\*2 или \*2/\*2).**

# Полиморфизм способствующий утрате функции (loss of function) цитохрома P450 2C19 – 2\* - и тромбоз стента после чрескожного коронарного вмешательства

Частота тромбозов стентов за 30 сут (%)



**Роли протеинов с известными генетическими полиморфизмами в активности клопидогреля.**



*Simon E, et al  
for the French Registry  
of Acute STE  
and Non-STE MI  
(FAST-MI) Investigators*

# Генетические определяющие реакции на клопидогрель и сердечно-сосудистые события

Национальный регистр инфаркта миокарда во Франции.  
2208 больных с ОИМ, получающих терапию клопидогрелем.

Связь аллельных вариантов генов, модулирующих

**абсорбцию (ABCB1),**

метаболическую активацию (*CYP3A5* и ***CYP2C19***),

биологическую активность (*P2RY12* и *ITGB3*)

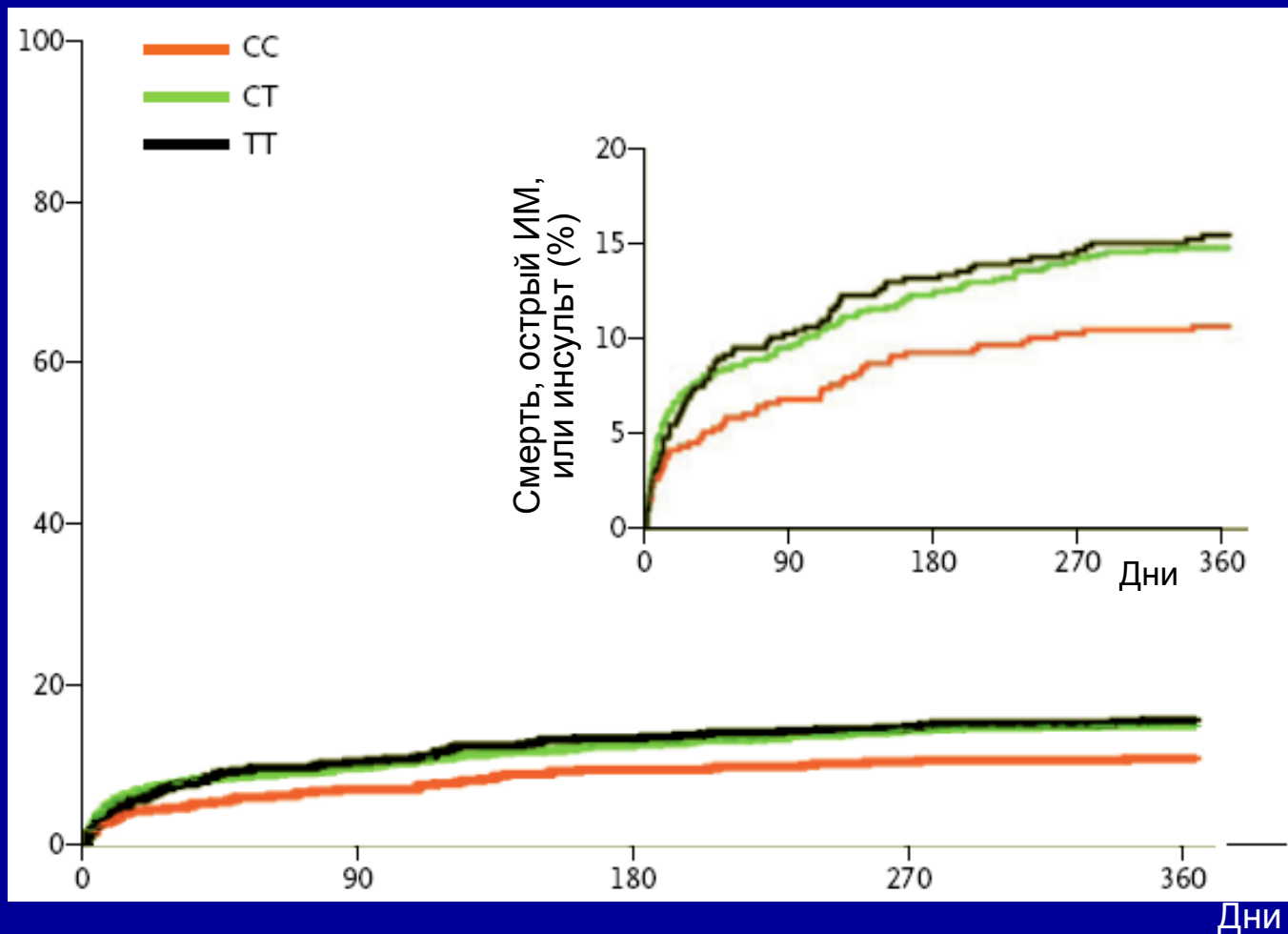
клопидогреля,

с риском смерти от любой причины, нефатального инсульта,  
или инфаркта миокарда

за 1 год наблюдения.

# Смерть от всех причин, нефатальный ИМ, или инсульт в зависимости от типа аллелей ABCB1 C3435T

Смерть, острый ИМ, или инсульт (%)



TT  
CT  
CC

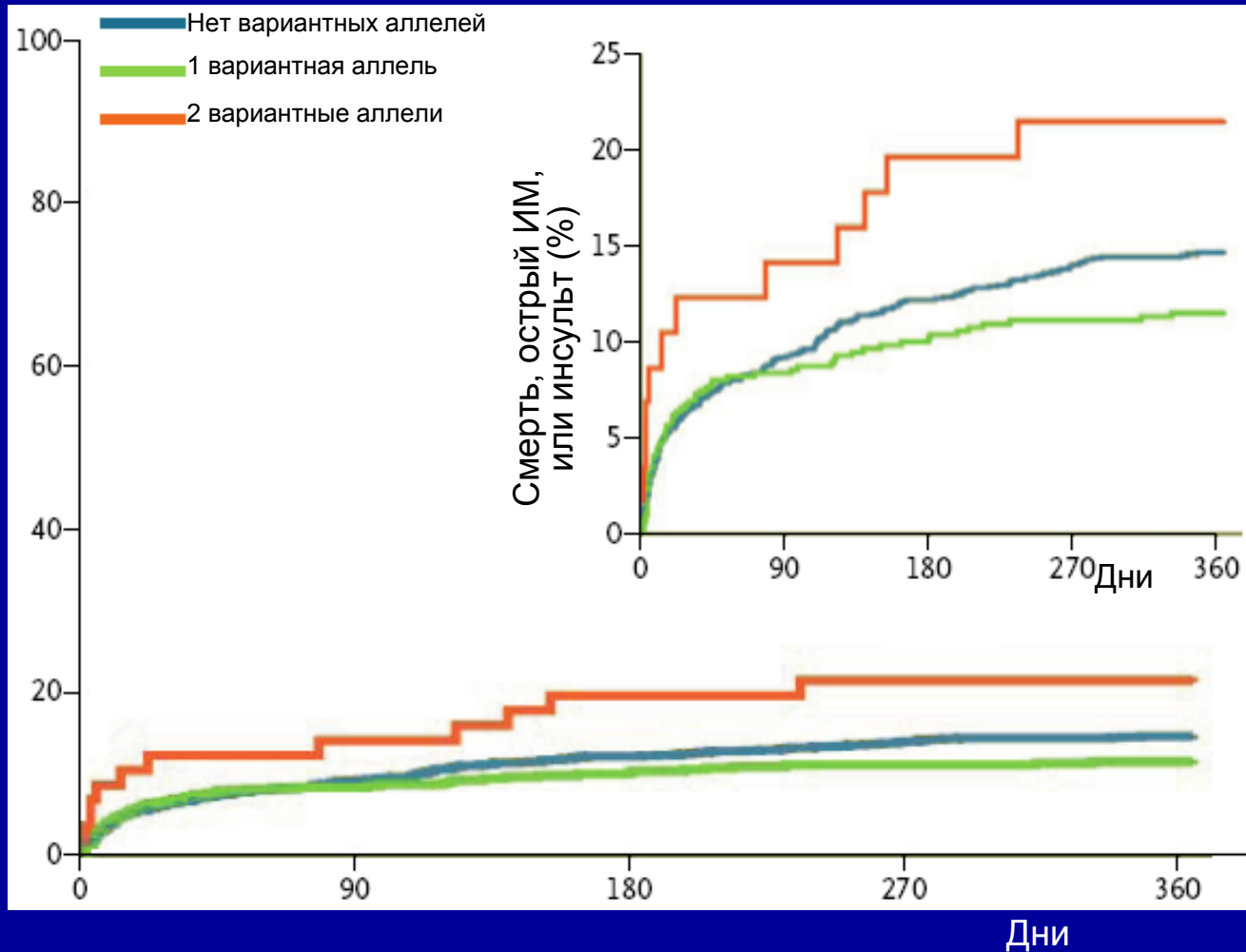
Аллели  
ABCB1

$p=0.007$   
с коррекцией

TT, CT  
CC

# Смерть от всех причин, нефатальный ИМ, или инсульт и число аллелей с утратой функции *CYP2C19*

Смерть, острый ИМ, или инсульт (%)



2 вариантные аллели

Нет вариантных аллелей

1 вариантная аллель

$p=0.003$   
с коррекцией

2 вариантные аллели

Нет вариантных аллелей  
1 вариантная аллель

# Генетические определяющие реакции на клопидогрель и сердечно-сосудистые события

Среди больных острым инфарктом миокарда, получавших клопидогрель, носители способствующих утрате функции (loss-of-function) аллелей **CYP2C19** по сравнению с неносителями имели более высокую частоту последующих сердечно-сосудистых событий.

Этот эффект был особенно заметным у пациентов, подвергавшихся чрезкожным коронарным вмешательствам.

## Ограничения

The observational nature of our study does not allow us to investigate cause-and-effect relationships. We cannot rule out the possibility that both ABCB1 and CYP2C19 polymorphisms affect atherothrombosis directly rather than acting as modulators of the clopidogrel response. However, no such effect was seen in the subgroup of 222 patients who contributed a blood sample to the DNA bank but who did not receive clopidogrel (event rate at 1 year for patients with the CYP2C19 wild-type genotype, those with one deficient allele, and those with two deficient al-

leles, 33%, 46%, and 25%, respectively;  $P=0.17$ ). In addition, the patients in our study simultaneously received drugs other than clopidogrel that are known to prevent the recurrence of atherothrombotic events, including aspirin, statins, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, and beta-blockers, and we cannot exclude the possibility that the influence of genetic factors on the response to clopidogrel would have been different in the absence of these other medications.

**См. дополнения к инструкции по применению  
(вкладышу в упаковку) клопидгреля**

**и тезисы публикаций исследований,  
обосновывающих это дополнение.**

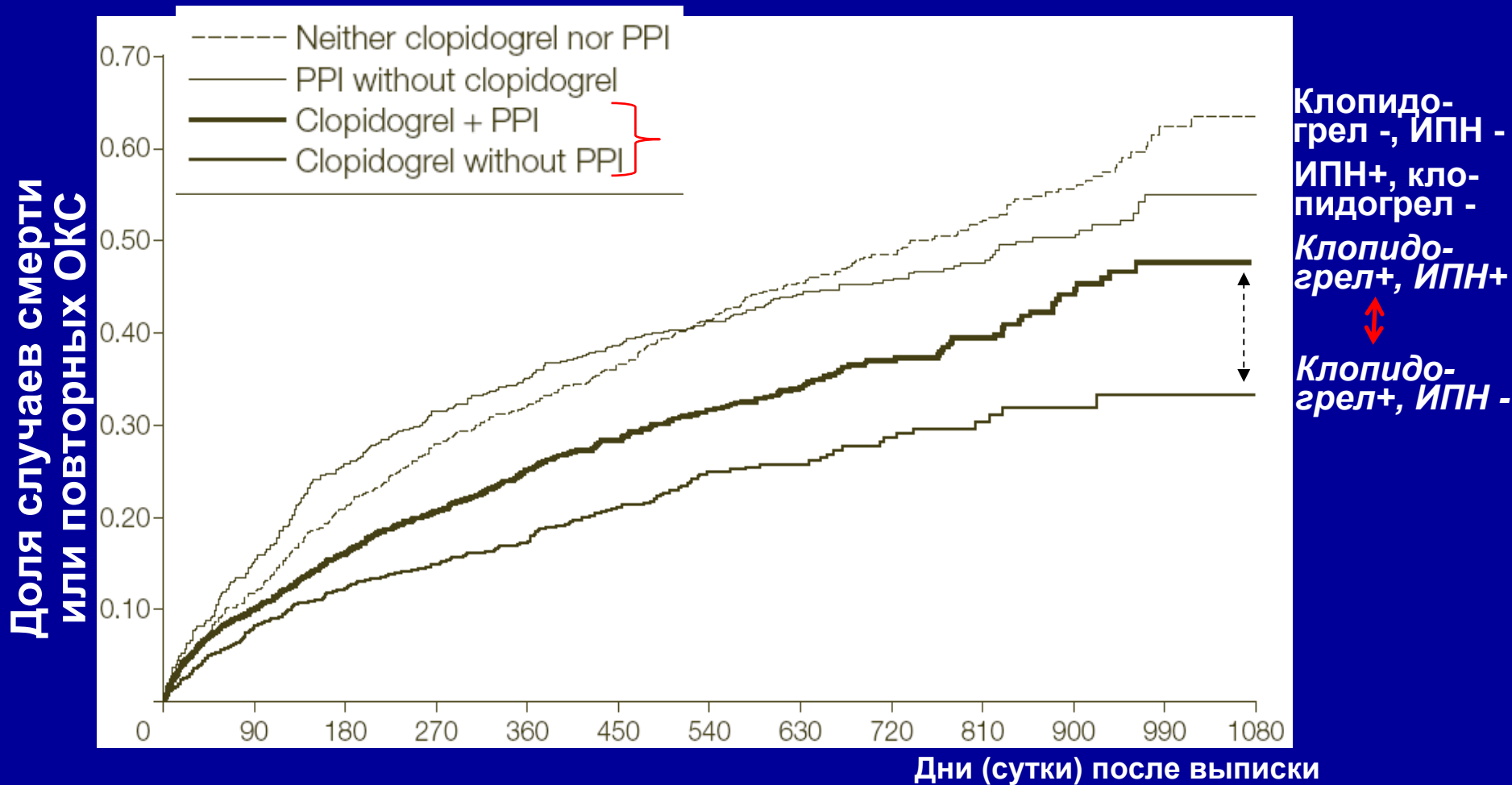
**Эффективность клопидогреля  
и ингибиторы протонного насоса**

**Риск неблагоприятных исходов связанный  
с одновременным использованием клопидогреля  
и ингибиторов протонного насоса  
после острого коронарного синдрома ОКС**

Ретроспективное когортное исследование  
8205 пациентов с ОКС, принимавших клопидогрель  
после выписки из 127 госпиталей Управления по делам ветеранов США  
между 1 октября 2003 и 31 января 2006 г.

Статистические данные получены о всех по 30 сентября 2006 г.

# Риск смерти от всех причин и повторного ОКС среди больных, принимавших клопидогрель после выписки, которым прописывали ингибитор протонного насоса при выписке или во время наблюдения (n=5244)



# Неблагоприятные события после выписки после госпитализации из-за ОКС

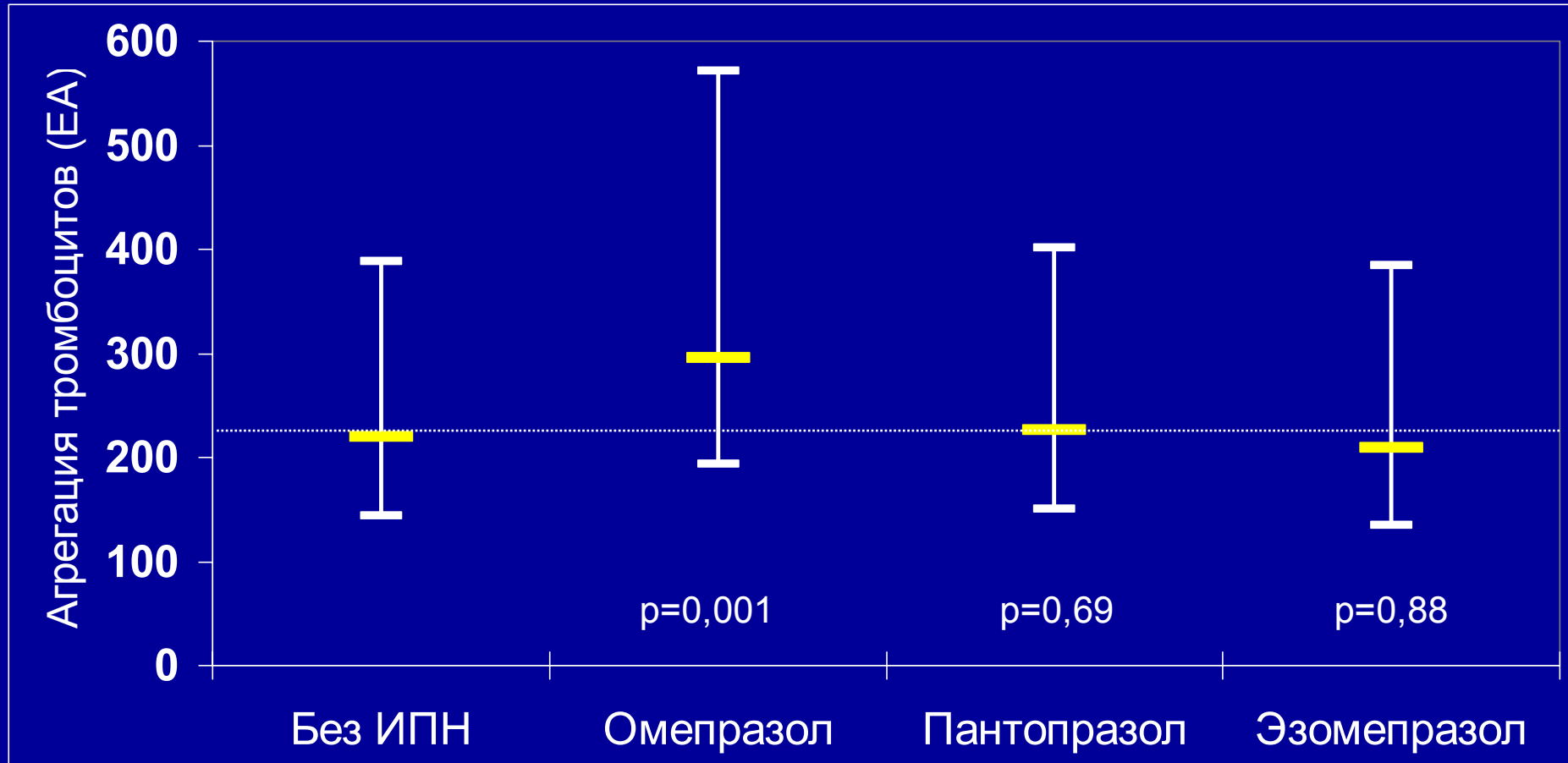
	Клопидогрель без ИПН (n=2961)	Клопидогрель с ИПН (n=5244)	<b>ОР</b> без коррекции (95%ДИ)	<b>ОР</b> с коррекцией (95%ДИ)
<b>Смерть или регоспитализация из-за ОКС</b>	615 (20.8)	1561 (29.8)	<b>1.62</b> (1.45-1.80)	<b>1.25</b> (1.11-1.41)
Регоспитализации из-за ОКС	205 (6.9)	764 (14.6)	<b>2.29</b> (1.95-2.69)	<b>1.86</b> (1.57-2.20)
Процедуры реваскуляризации	353 (11.9)	815 (15.5)	<b>1.36</b> (1.19-1.55)	<b>1.49</b> (1.30-1.71)
Смерти от всех причин	493 (16.6)	1042 (19.9)	<b>1.24</b> (1.10-1.40)	<b>0.91</b> (0.80-1.05)

ИПН – ингибиторы протонного насоса

# Различные ИПН и антитромбоцитарное действие клопидогреля

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов.

Больные с коронарными стентами – хронически клопидогрел n=1000.  
Из них с ИПН: пантопразол, n=162; омепразол, n=64; эзомепразол, n=42



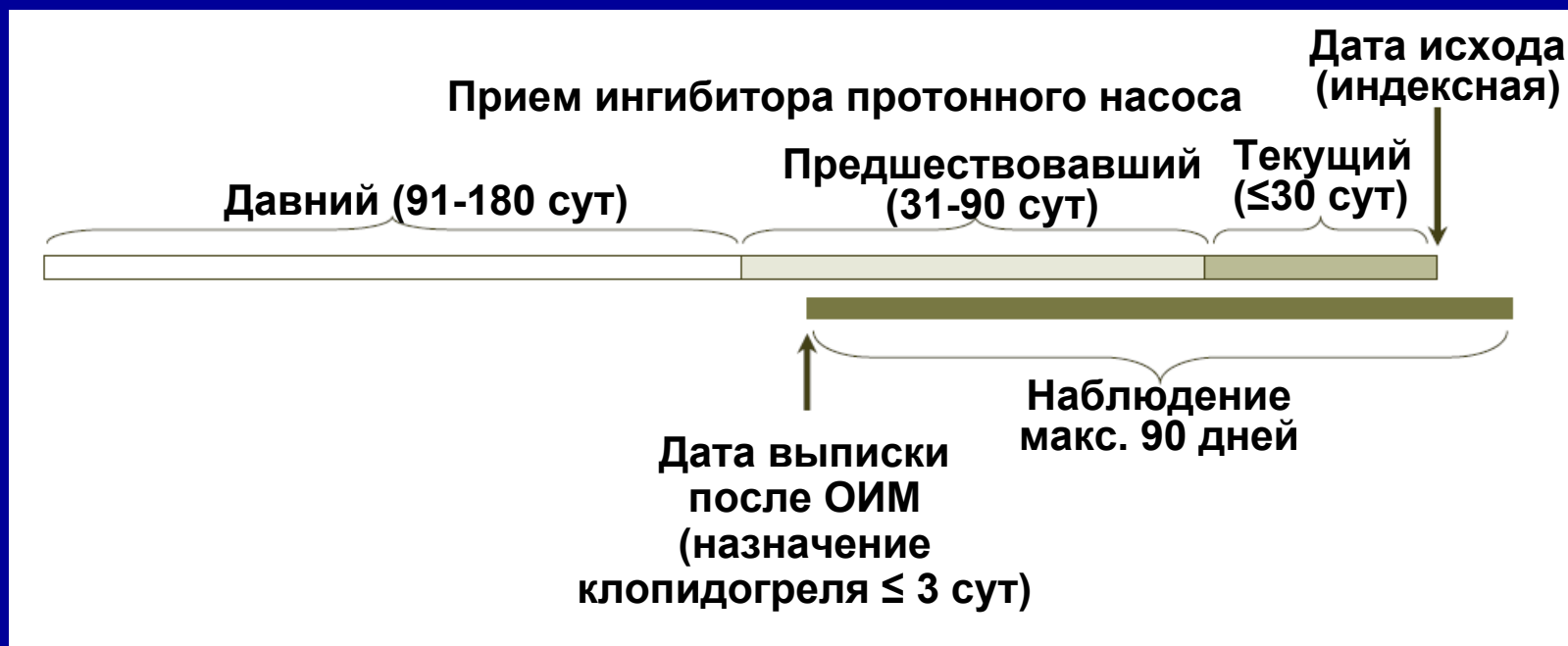
# Лекарственное взаимодействие между ингибиторами протонного насоса и клопидогрелем

Провинция Онтарио (Канада).

Больные  $\geq 66$  лет, начавшие прием клопидогреля между 04/2002 и 12/2007 после госпитализации из-за ОИМ.

Случаи – регоспитализация с ОИМ в пределах 90 сут после выписки.

Контроли без событий (3:1) – подбор по возрасту, ЧКВ, и оценке риска.



# Противокислотная терапия и нежелательные исходы

13636 больным прописан клопидогрель. 734 случая, 2057 контролей

Повторный ИМ < 90 сут

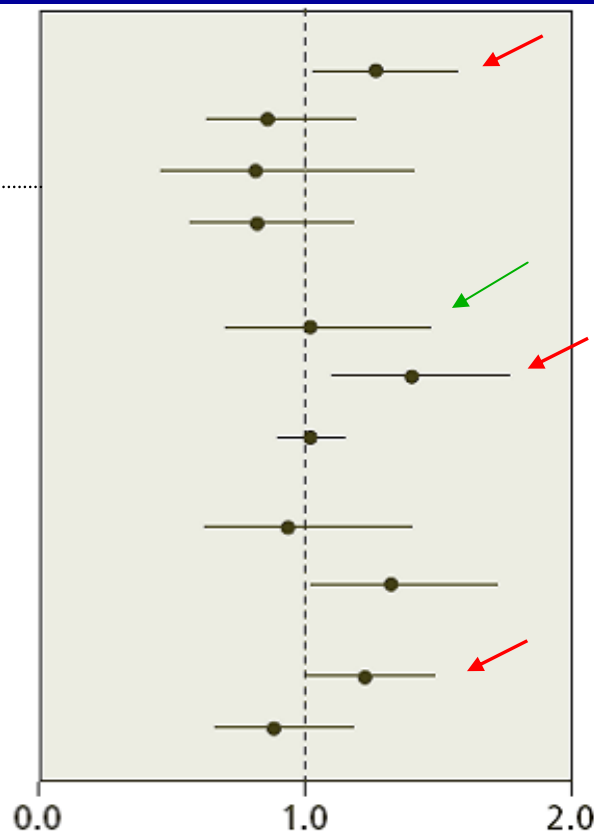
Прием ИПН	Текущий	194/734	424/2 057	1.27 (1.03–1.57)
	Предшествовавший	63/734	195/2 057	0.86 (0.63–1.19)
	Давний	17/734	68/2 057	0.81 (0.46–1.41)
Смерть < 90 сут		71/323	188/916	0.82 (0.57–1.18)

ИПН	Пантопразол	46/734	125/2 057	1.02 (0.70–1.47)
	Другой	148/734	299/2 057	1.40 (1.10–1.77)

Не получавшие клопидогрель 438/6 277 1 300/17 291 1.02 (0.90–1.15)

Антагонисты гистамина H <sub>2</sub>	Без СН в прошлом	37/734	106/2 057	0.94 (0.63–1.40)
		134/525	319/1 638	1.33 (1.02–1.72)

Повторный ИМ <1 года	Смерть <1 года	240/982	497/2 626	1.23 (1.01–1.49)
		116/531	269/1 407	0.89 (0.67–1.18)



**См. заявление Европейского Агентства по Лекарствам (ЕМЕА)  
о возможном взаимодействии между клопидогрелем  
и ингибиторами протонного насоса.**

# **Преодоление различных механизмов уменьшения эффективности антиромбоцитарной терапии (клопидогреля)**

**Увеличение дозы клопидогреля**

**Индивидуализация дозирования клопидогреля**

**Другие препараты**

**Другие пути ингибирования**

# Об оптимальной дозе клопидогреля – ACC 2009

Пять исследований дают основание предполагать, что клопидогрель в дозе 150 мг/сут ингибирует агрегацию больше, чем 75 мг/сут.

Мало данных об эффективности, безопасности

Одно небольшое рандомизированное контролируемое испытание (Abuzahra et al) предполагает возможность пользы от 150 мг/сут (n=119).

Другое рандомизированное контролируемое испытание предполагает пользу от 150 мг/сут у больных ОКС, получивших выделяющий лекарство стент (n=608)

*Berger PB, ACC-09*

**Ожидается, что окончательный ответ (наряду с ответом на вопрос о дозе аспирина) даст OASIS-7**

# OASIS-7 - план

Больные НС/ИМБПСТ - запланирована ранняя инвазивная стратегия,  
- намерение ЧКВ как можно раньше в пределах 24 час

Рандомизация

**Клопидогрель – высокая доза**  
600 мг ударная доза день 1  
150 мг дни 2 - 7; 75 мг дни 8 - 30

**Клопидогрель стандартная доза**  
300 мг (+ плацебо) день 1  
75 мг (+ плацебо) дни 2-7; 75 мг дни 8-30

Рандомизация

**АСП низкая доза**  
≥ 300 мг день 1;  
75-100 мг дни 2 - 30

**АСП высокая доза**  
≥ 300 мг день 1;  
300-325 мг дни 2 - 30

Рандомизация

**АСП низкая доза**  
≥ 300 мг день 1;  
75-100 мг дни 2 - 30

**АСП высокая доза**  
≥ 300 мг день 1;  
300-325 мг дни 2 - 30

# **Преодоление различных механизмов уменьшения эффективности антитромбоцитарной терапии (клопидогреля)**

**Увеличение дозы клопидогреля (и аспирина)**

**Индивидуализация дозирования**

**Другие препараты**

**Другие пути ингибирования**

# Приборы для быстрой оценки реакции тромбоцитов на лекарства

*Michelson, ACC 2009*

**Турбодиметрическая агрегометрия**



**Импедансная агрегометрия**



**IMPACT Cone and Plate(let) Analyser**



**VerifyNow**



**Анализатор функции тромбоцитов  
Platelet function analyser (PFA-100)**



# **Резистентность к антитромбоцитарным средствам: мнение рабочей группы\* о клиническом значении ее лабораторного выявления (февраль 2009)**

В настоящее время нет клинических данных, ... указывающих на то, что рутинное... определение/мониторирование функции тромбоцитов при терапии антитромбоцитарными лекарствами ... ведет к клинически значимым преимуществам.

В центрах, имеющих опыт выполнения тестов для оценки реактивности тромбоцитов, индивидуальное дозирование анти-тромбоцитарных средств может быть применено, например, у пациентов с множественными сердечнососудистыми факторами риска и тромботическими событиями (тромбоз стентов), несмотря на доказанную приверженность антитромбоцитарным лекарствам.

**Но соответствующие рандомизированные контролируемые  
испытания проводятся в настоящее время GRAVITAS и др)**

*\*«Межиндивидуальная вариабельность в реакции на антитромбоцитарные лекарства» Рабочая группа по резистентности к антитромбоцитарным средствам, созданная Секцией по Сердечнососудистым Вмешательствам Польского Общества Сердца, признанная Европейским Кардиологическим обществом.*

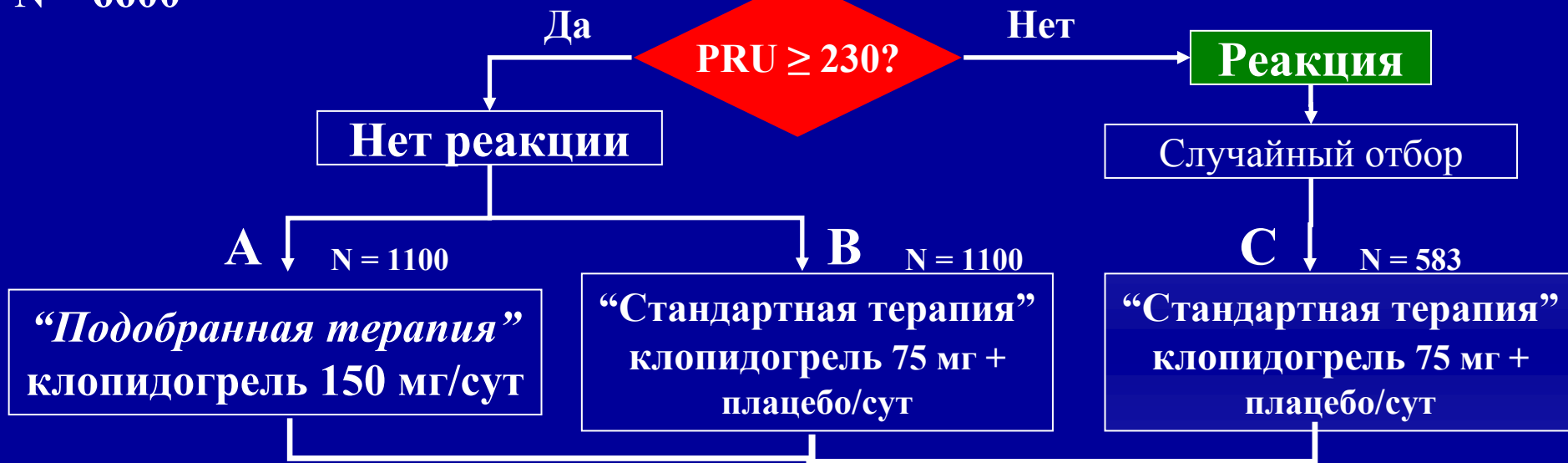
*Eur Heart J 2009; 30: 426*

# GRAVITAS

Успешное ЧКВ с ВЛС без крупных осложнений или применения ГП IIb/IIIa

Пост-ЧКВ VerifyNow P2Y<sub>12</sub> assay (PRU) 12-24 час после ЧКВ

N ~ 6600



Клиническое наблюдение и оценка VerifyNow через 30 дней, 6 месяцев

Первичная конечная точка: 6 мес СС смерть, нефатальный ИМ, определенный/вероятный тромбоз стента

# **Преодоление различных механизмов уменьшения эффективности антитромбоцитарной терапии (клопидогреля)**

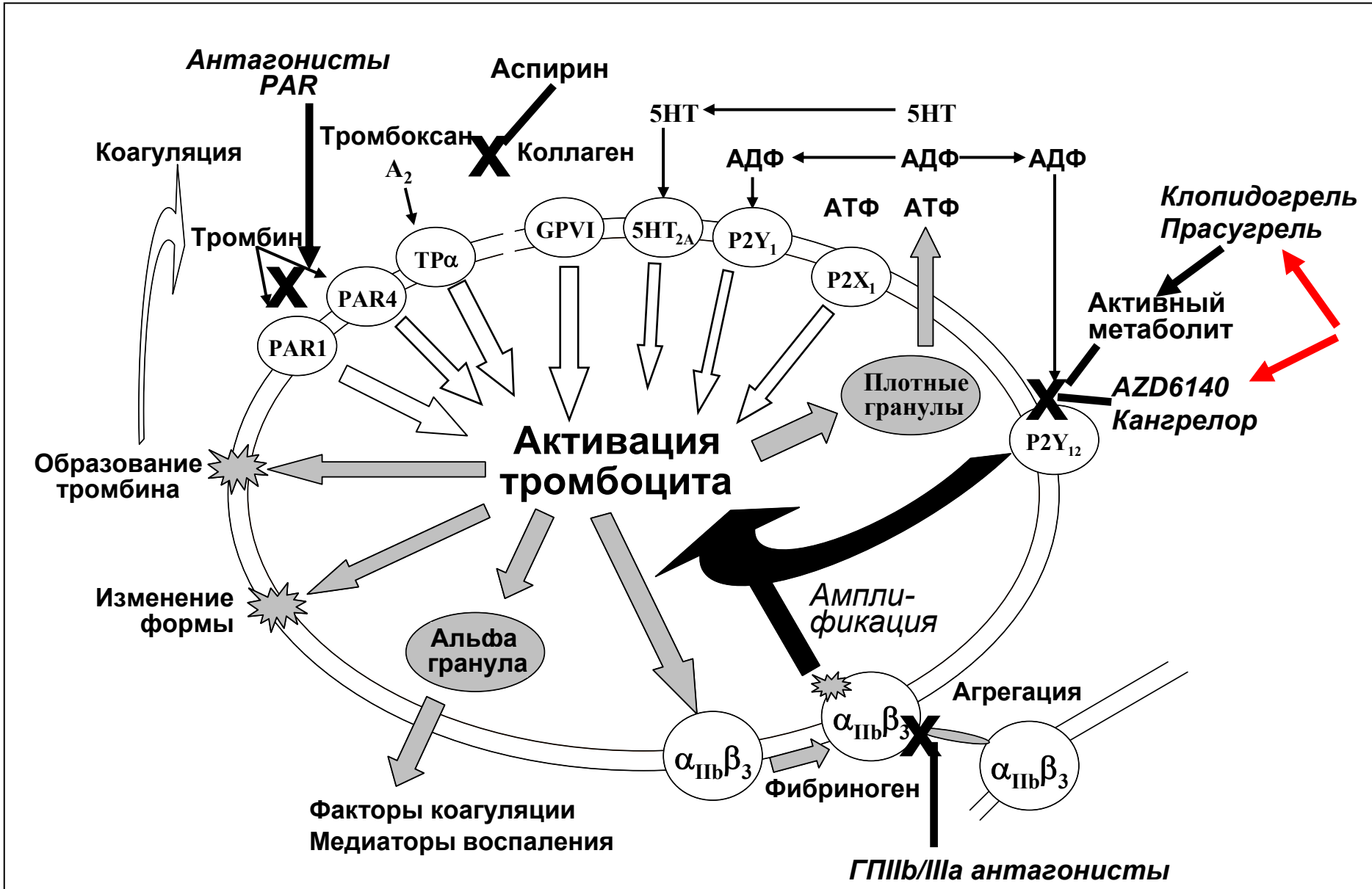
**Увеличение дозы клопидогреля (и аспирина)**

**Индивидуализация дозирования**

**Другие препараты**

**Другие пути ингибирования**

# Механизмы активирования тромбоцита и действие лекарств



PAR-рецептор, активируемый протеазами

# TRITON – структура испытания

ОКС (ИМПСТЕMI или НС/ИМБПST) и планируемое ЧКВ

АСК (аспирин)

N= 13,600

Двойное слепое

Клопидогрель

300 мг НД/ 75 мг ПД

Прасугрель

60 мг НД/ 10 мг ПД

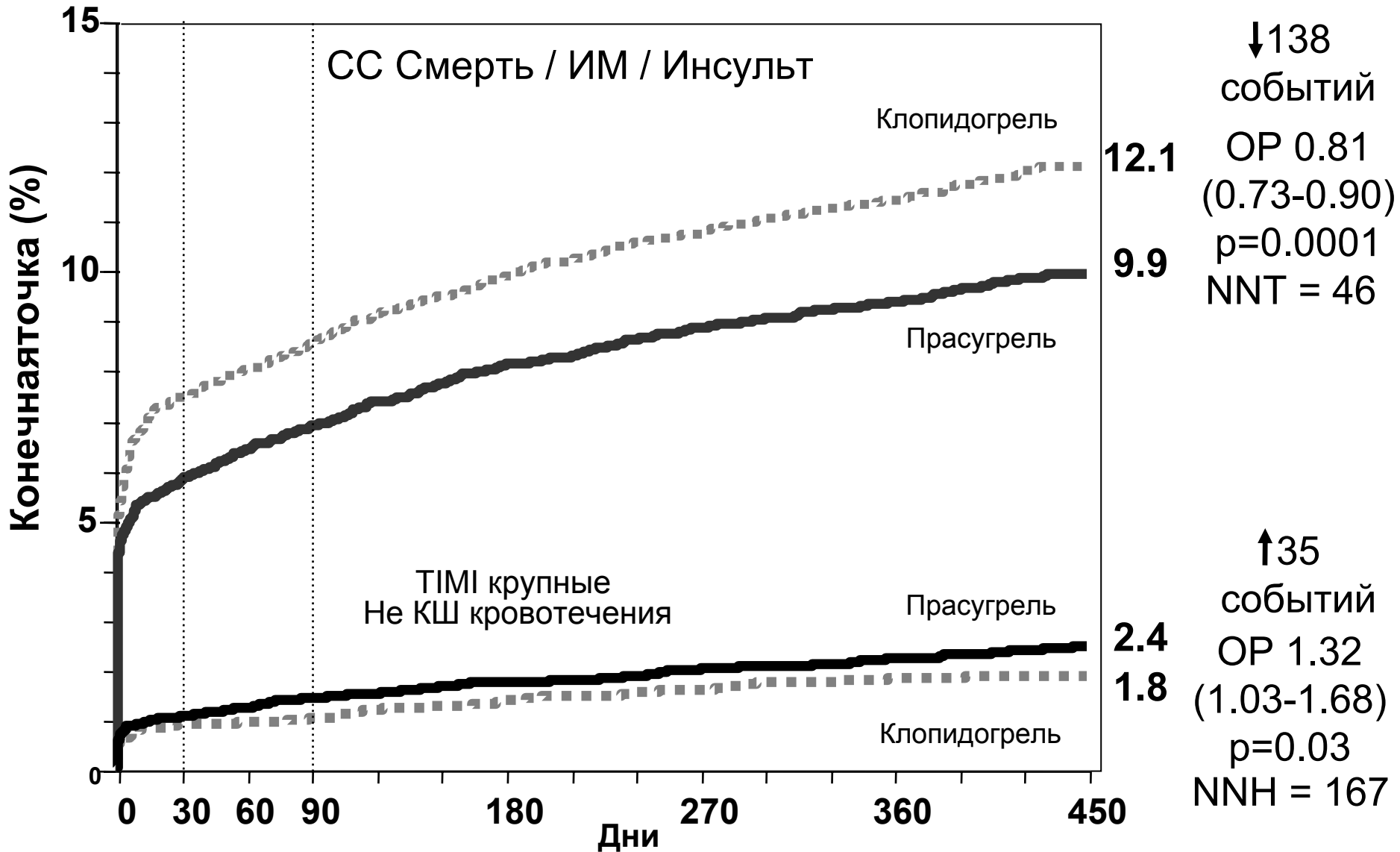
Медиана продолжительности терапии – 12 месяцев

1° конечная точка: сердечнососудистая смерть, ИМ, инсульт.

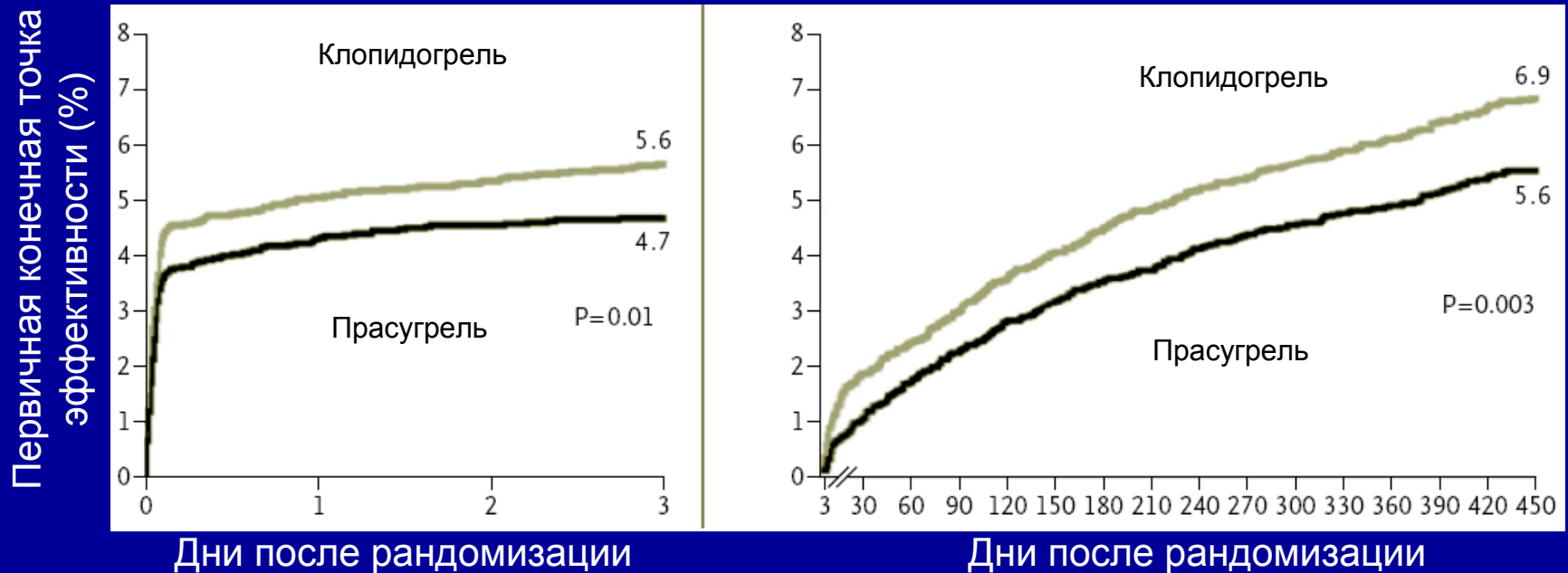
2° конечные точки: сердечнососудистая смерть, ИМ, инсульт, ре-госпитализация из-за повторяющейся ишемии; сердечнососудистая смерть, ИМ, срочная ре-васкуляризация целевого сосуда; тромбоз стента

Конечные точки безопасности: крупные кровотечения TIMI; кровотечения, угрожающие жизни.

# TRITON. Основные конечные точки эффективности и безопасности

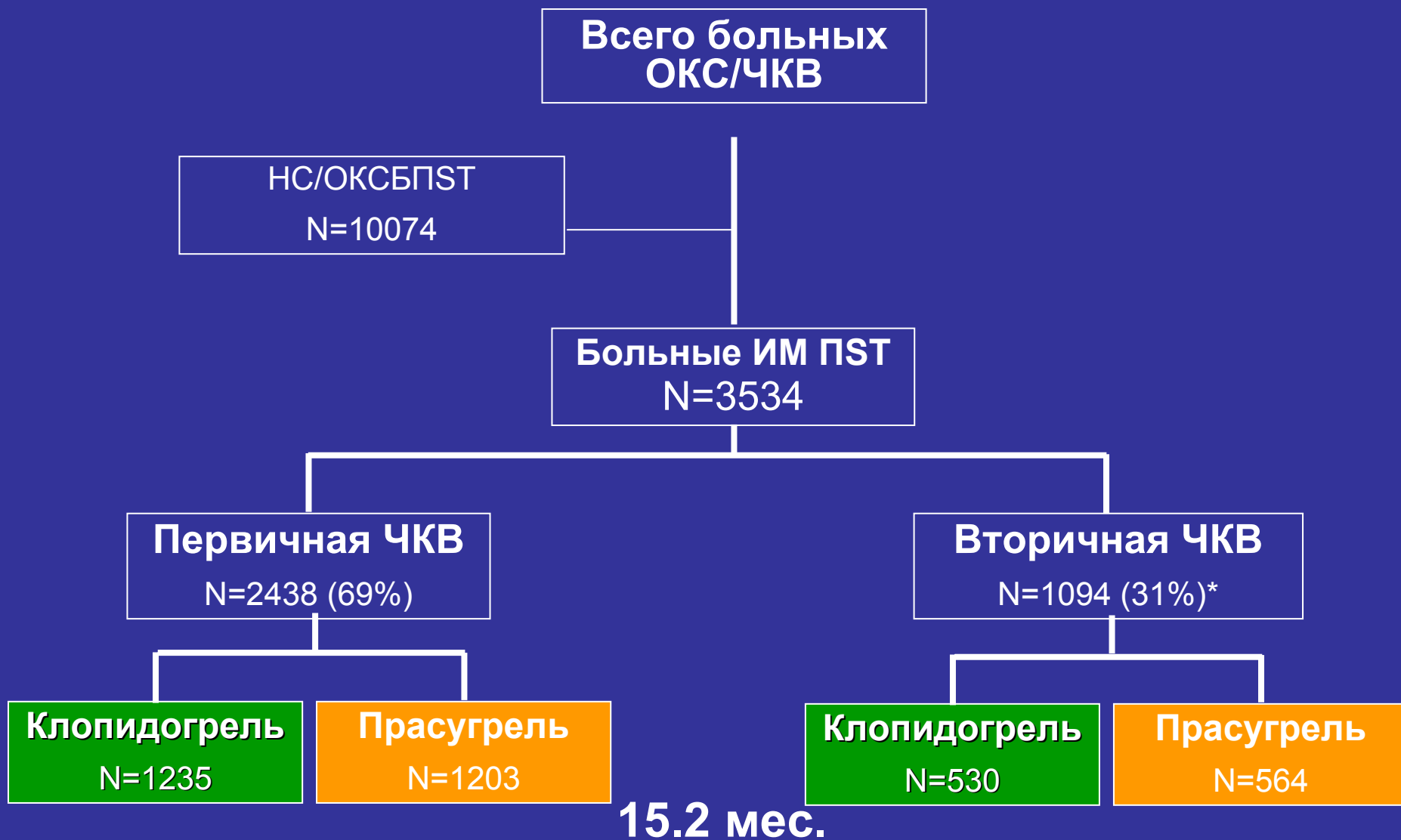


# TRITON. Оценки Каплана Мейера частот ключевых конечных точек испытания в первые 3 дня и за весь период наблюдения

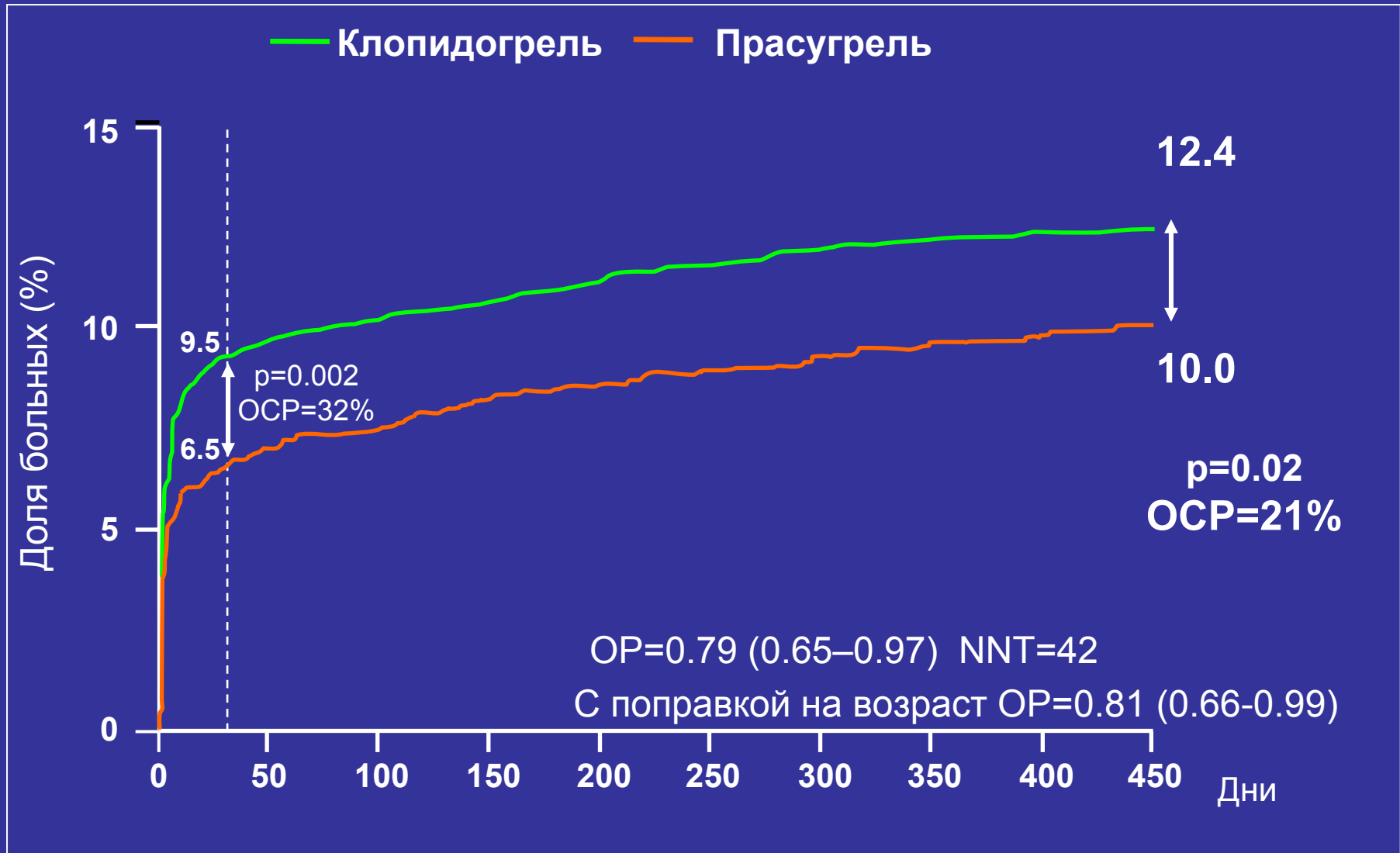


# TRITON-TIMI 38 – больные ИМ с подъемами ST

## Прасургрель vs клопидогрель при ЧКВ.



# TRITON – больные ИМ П СТ. Первичная конечная точка (СС смерть, ИМ и инсульт за 15 месяцев)



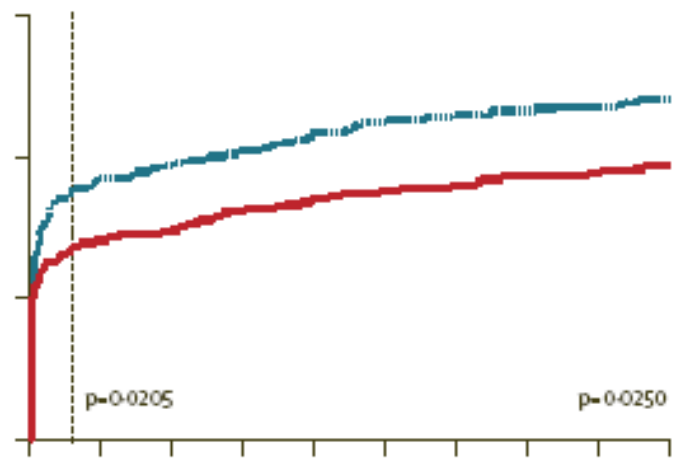
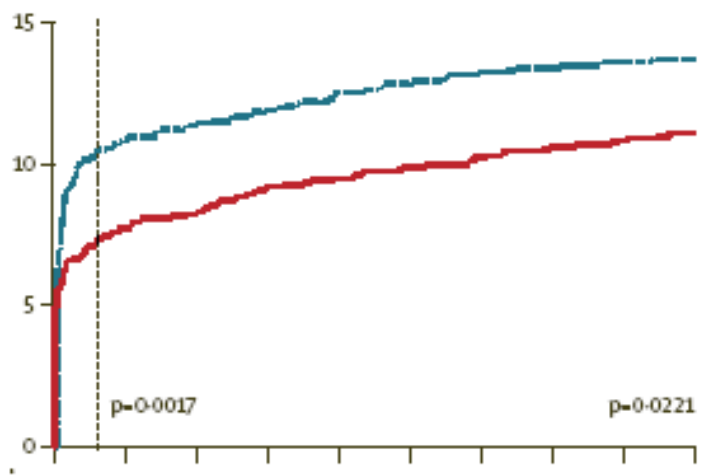
# TRITON – больные ИМ П СТ. Результаты

Сердечнососудистая  
смерть, ИМ и инсульт

СС смерть, ИМ, срочная  
реваскуляризация  
целевого сосуда

Клопидогрель  
Прасургель

Кумулятивная частота  
возникновения (%)

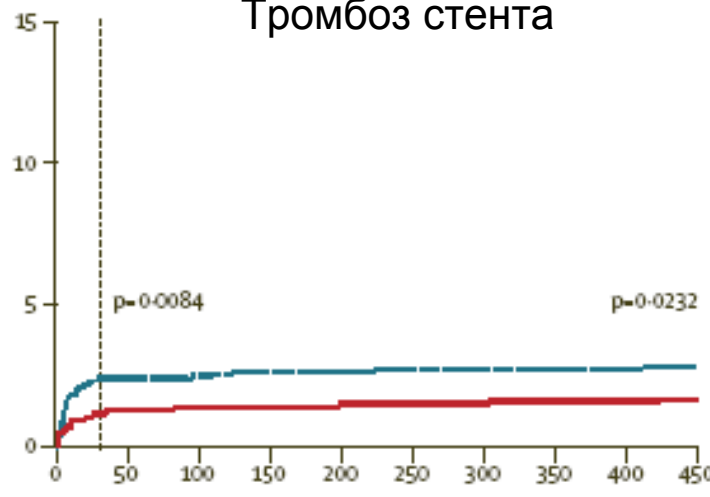


Тромбоз стента

Крупное кровотечение TIMI  
(не связанное с КШ)

Прасургель  
Клопидогрель

Кумулятивная частота  
возникновения (%)



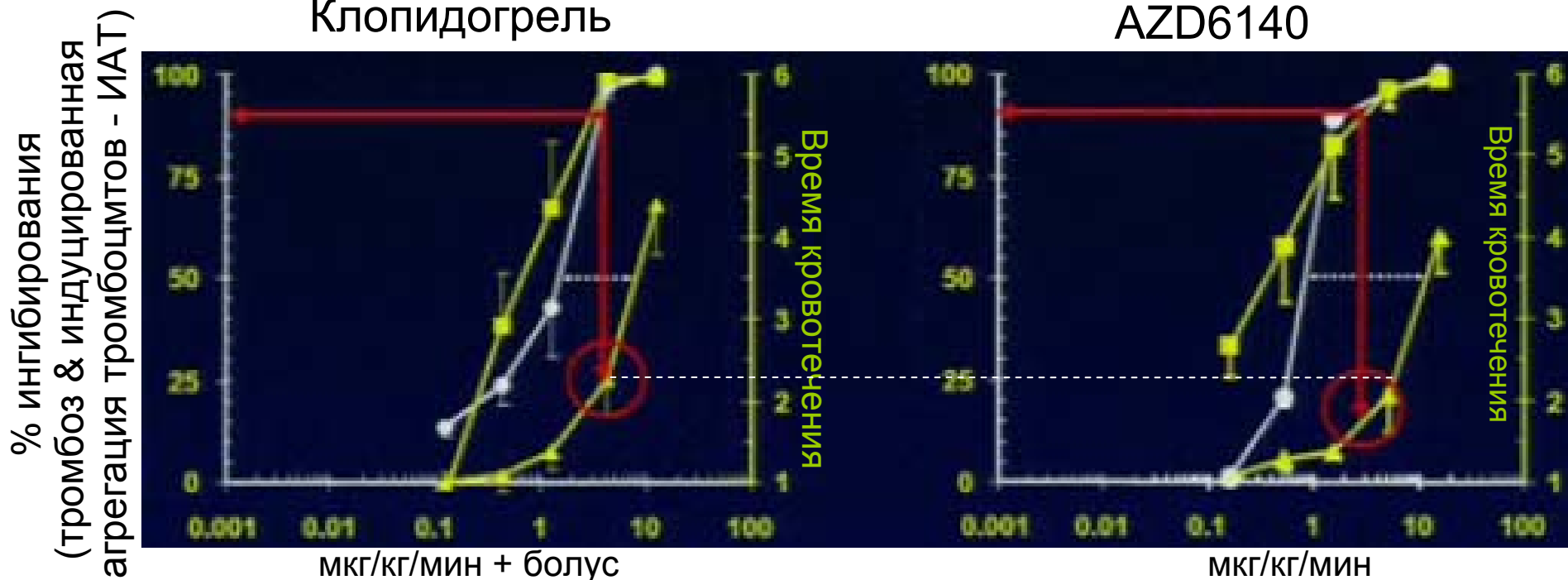
Дни после рандомизации

# Более широкое терапевтическое окно у обратимого ингибитора P2Y12



Клопидогрель

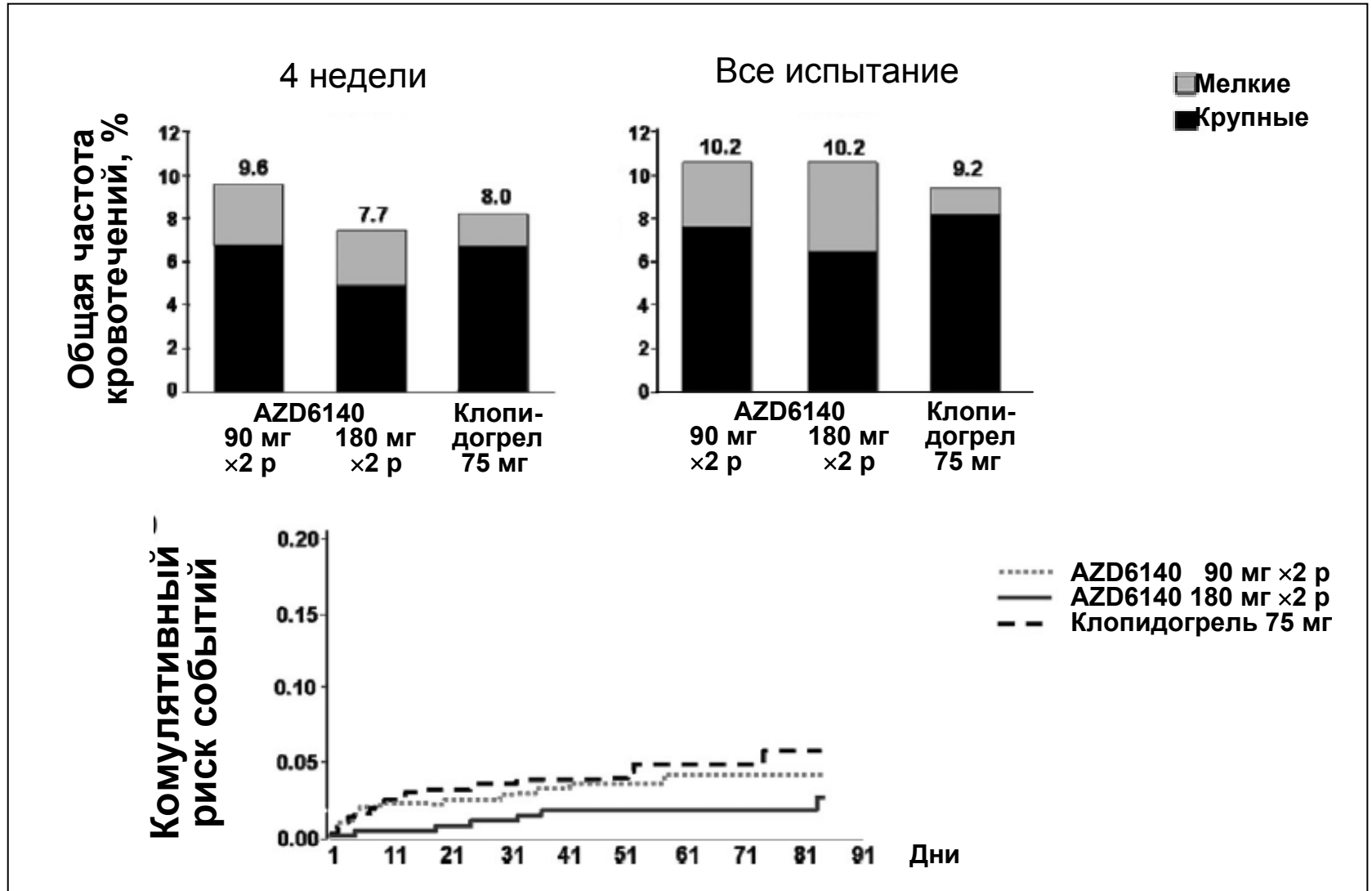
AZD6140



При ингибировании тромботической реакции на 90% AZD6140 вызывает меньшее увеличение времени кровотечения

# DISPERSE-2.

AZD6140 – тикагрелор - первый обратимый антагонист рецептора P2Y(12)  
– более быстрое, более выраженное ингибирование



# Испытание первого обратимого антагониста P2Y<sub>12</sub> AZD6140 – Тикагрелора - PLATO

~18 000 больных в первые 24 час ОКС (ПСТ или БПСТ)

Аспирин 75-100 мг 1 р/сут

Тикагрелор –  
AZD6140 90 мг  
2 р/сут

Клопидогрель 75 мг  
1 р/сут

Среднее наблюдение 12.5 мес (6-24 мес)

Первичная конечная точка –  
время до первого из событий –  
смерть, ИМ, или инсульт.

Первичная точка безопасности – крупные кровотечения

Критерии включения:

1. Изменения ST  
биомаркеры

2. > 60 лет  
предшествующие ИМ/КШ  
известная >1 сосуда КБС  
диабет  
периферическое  
сосудистое заболевание  
дисфункция почек

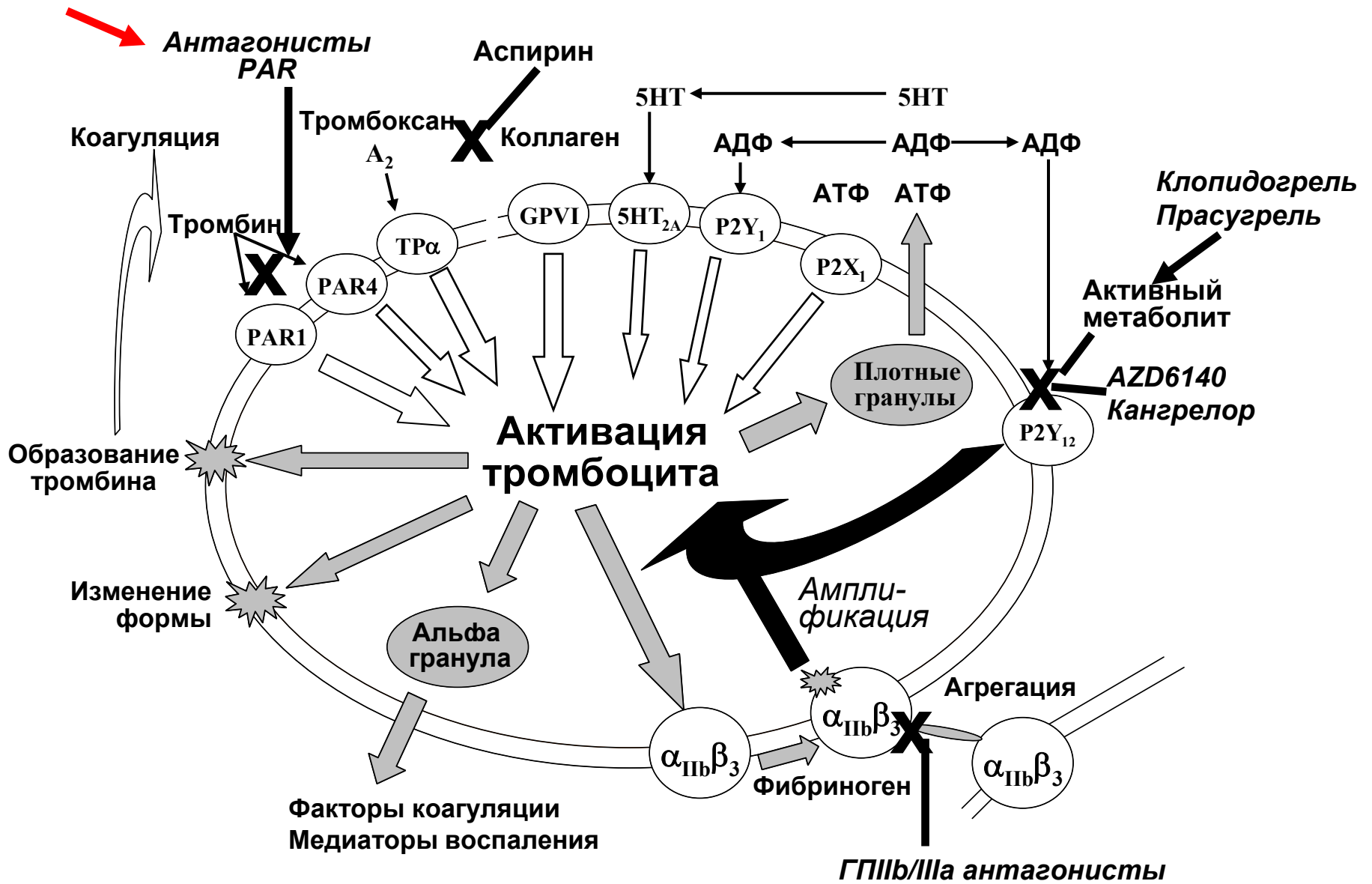
# Преодоление

**Увеличение дозы клопидогреля**

**Индивидуализация дозирования**

**Другие препараты**

**Другие пути ингибирования**



## Антагонист PAR-1

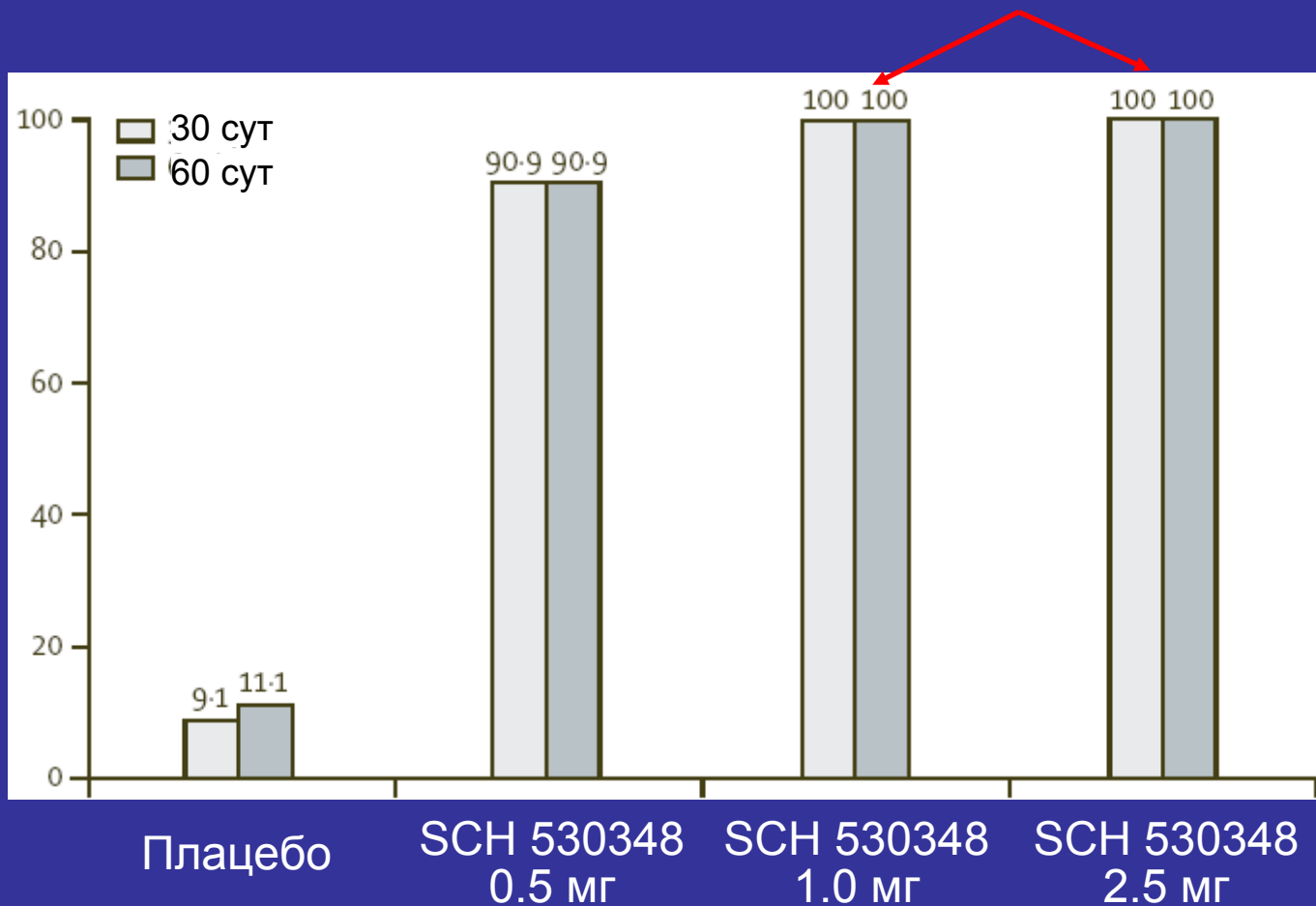
Тромбин - ключевой регулятор активации тромбоцитов, их агрегации, и коагуляции осуществляет свое действие преимущественно через рецептор, активируемый протеазами  
- 1 (PAR-1)

SCH 530348 мощный антагонист рецептора к тромбину PAR-1, блокирующий вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов без нарушения взаимодействия тромбина с фибриногеном – конечной фазы коагуляции.

**257 пациентов распределены  
к плацебо или SCH 530348.**

# Доля пациентов с ингибированием TRAP-индуцированной агрегации тромбоцитов на $\geq 80\%$ через 30 и 60 сут

Пациентов с ингибированием TRAP-индуцированной агрегации на  $\geq 80\%$  (%)



## Сравнение частот кровотечений при ЧКВ

	SCH 530348 (все группы)		SCH 530348 (высокие нагрузочная и поддерживающая дозы)		PCI CURE (аспирин + клопидо- грель)	CREDO (аспирин + клопидо- грель)
	Плацебо	Лекарство	Плацебо	Лекарство		
Крупные кровотече- ния (%)	1.3	0.7	0	0	1.6	4.8
Мелкие кровотече- ния (%)	2.0	2.1	1.6	3.4	1.0	3.0

**SCN 530348 у пациентов,  
подвергаемых несрочной ЧКВ  
(комментарий)**

«Становится ли реальностью сон (мечта)  
об эффективном антитромботическом средстве  
с низким риском кровотечений ?»

“Is the dream of an effective antithrombotic drug  
with a low bleeding risk  
becoming reality?”

*Colombo A, Merlini P. Lancet 2009: 373; 872.*

## Заключение

Антитромбоцитарная терапия –  
обязательный компонент лечения обострений КБС.  
Она подробно регламентирована современными руководствами

Но существуют определенные проблемы,  
которые предлагается решать  
с помощью индивидуализации лечения  
(оценка функции тромбоцитов, генетический анализ),  
внедрения (после изучения) новых антитромбоцитарных агентов.

**От руководств -  
- к «руководимому» индивидуализированному лечению.**

*Gurbel, ACC 2009*