

Антитромбоцитарная терапия при сосудистых реваскуляризационных вмешательствах у больных сахарным диабетом

Н.А.Грацианский

*Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической медицины*

www.athero.ru

athero.ru

Диабет- ЧКВ - антитромбоцитарная терапия

Некоторые бесспорные положения

Сосудистое реваскуляризирующее вмешательство у больных диабетом подразумевает сочетание диабета и [атеросклеротического] заболевания сосудов

Диабет – сам по себе эквивалент КБС

Диабет – важнейший фактор риска неблагоприятных исходов при КБС.

Но обычно больные диабетом старше, у них чаще гипертония и др. факторы риска

Чем выше риск, тем более показано инвазивное лечение, в том числе чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ)

Чем выше риск, тем активнее должна быть антитромботическая (в частности, антитромбоцитарная) терапия

Риск у больных диабетом выше и среди тех, кто подвергается инвазивному лечению (чрескожным коронарным вмешательствам - ЧКВ)

Данные крупного испытания AQUITY у больных, подвергаемых ЧКВ в связи с острым коронарным синдромом.

В AQUITY сравнивалась эффективность и безопасность антитромбина бивалирудина в сочетании с ингибитором ГПІІb/ІІІa или без него с эффективностью и безопасностью гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного) в сочетании с ингибитором ГПІІb/ІІІa.

2/3 больных получали клопидогрель до рандомизации
(до ангиографии при КШ или медикаментозном лечении,
до ЧКВ – при ЧКВ)

AQUITY (испытание с ЧКВ).

Исходы за 30 дней в зависимости от наличия диабета

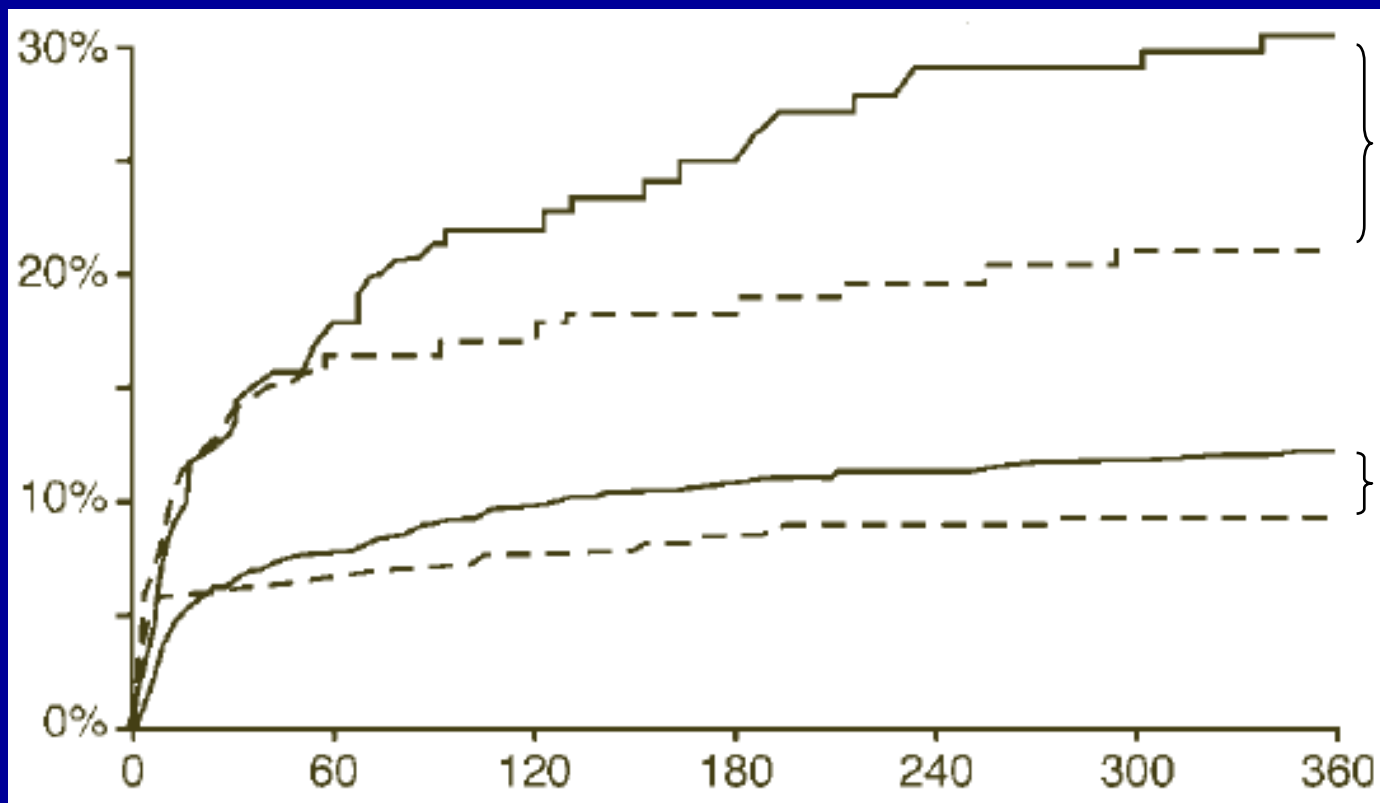
Гепарин (НМГ/НФГ)+ГПІІb/ІІa ингибитор; бивалирудин±ГПІІb/ІІa ингибитор
Аспирин. Тиенопиридин до рандомизации/ангио-/ЧКВ - 64-65%,
(по протоколу у всех клопидогрель 300 мг ≤ 2 ч после ЧКВ)

	Диабет (n=3852)	Без диабета (n=9857)	p
Неблагоприятные клинические исходы	12.9%	10.6%	<0.001
Ишемические события	8.7%	7.2%	0.003
Смерти	2.1%	1.3%	<0.001
Инфаркт миокарда	5.2%	5.1%	0.65
Незапланированная реваскуляризация из-за ишемии	2.9%	2.3%	0.05
Крупное кровотечение (не связанное с КШ)	5.7%	4.2%	<0.001

Хотя среди леченных инвазивно результаты у больных диабетом хуже, чем у больных без диабета, относительная эффективность инвазивного лечения при диабете выше, чем при КБС без диабета (во всяком случае у больных ОКС без подъемов сегмента ST во FRISC-2, TACTICS).

FRISC II. Смерти или ИМ за 1 год. ОКСБПСТ

Частота событий (%)



Время наблюдения, дни

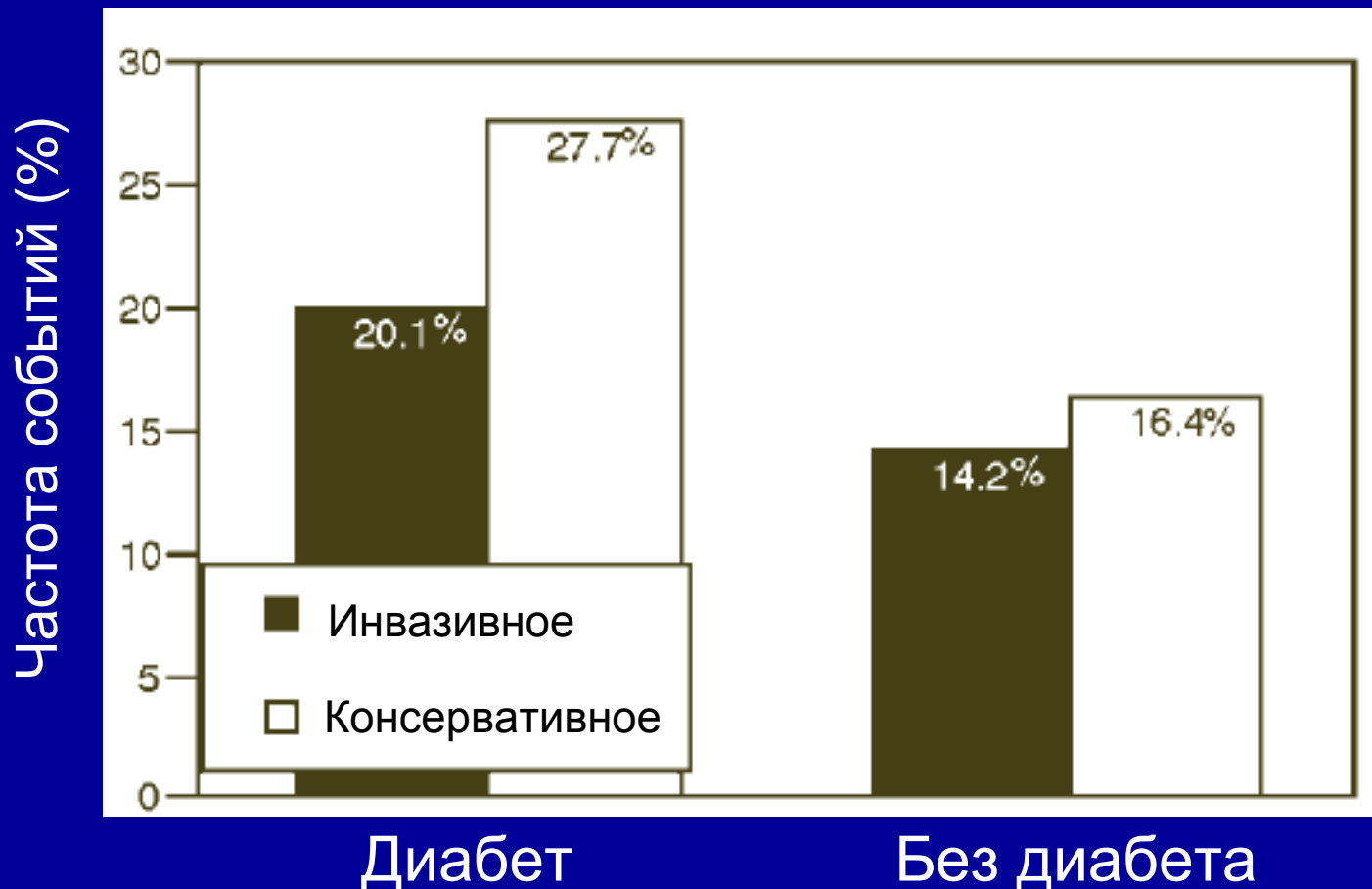
Неинвазивное
диабет

Инвазивное,
диабет

Неинвазивное
без диабета

Инвазивное,
без диабета

ТАСТІС: смерти, инфаркты миокарда повторные госпитализации из-за ОКС за 6 мес в зависимости от наличия диабета



Диабет – какие стенты ?

Настоящее время – эпоха ЧКВ с имплантацией стентов.
Вопрос в том, какие стенты эффективнее ?

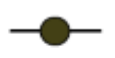
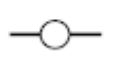
Метаанализ сравнительных испытаний
выделяющих лекарства стентов (ВЛС)
и обнаженных металлических стентов (ОМС),
показал, что также как у больных без диабета,
у больных диабетом ВЛС (особенно выделяющие сиролimus)
предпочтительнее ОМС

Есть сведения из выполненного специально на больных диабетом
рандомизированного сравнительного испытания SCORPIUS,
что при применении ВЛС реже требуются процедуры повторной
реваскуляризации сосуда и стеноза, в который устанавливался
исходный стент, т.е. «реваскуляризация целевого стеноза» (РЦС)
- target lesion revascularization – (TLR)

Эффективность выделяющих лекарства стентов (ВЛС) в сравнении с обнаженными металлическими стентами (ОМС) у больных без диабета и с диабетом

Систематический обзор и метаанализ
рандомизированных сравнительных испытаний
стентов, выделяющих сиролimus (n=6) и паклитаксель (n=4)
с обнаженными металлическими стентами.
4513 больных (1146 с диабетом), 2464 события.

Эффективность ВЛС в сравнении с ОМС у больных без диабета и с диабетом

Сиролимус 
Паклитаксель 

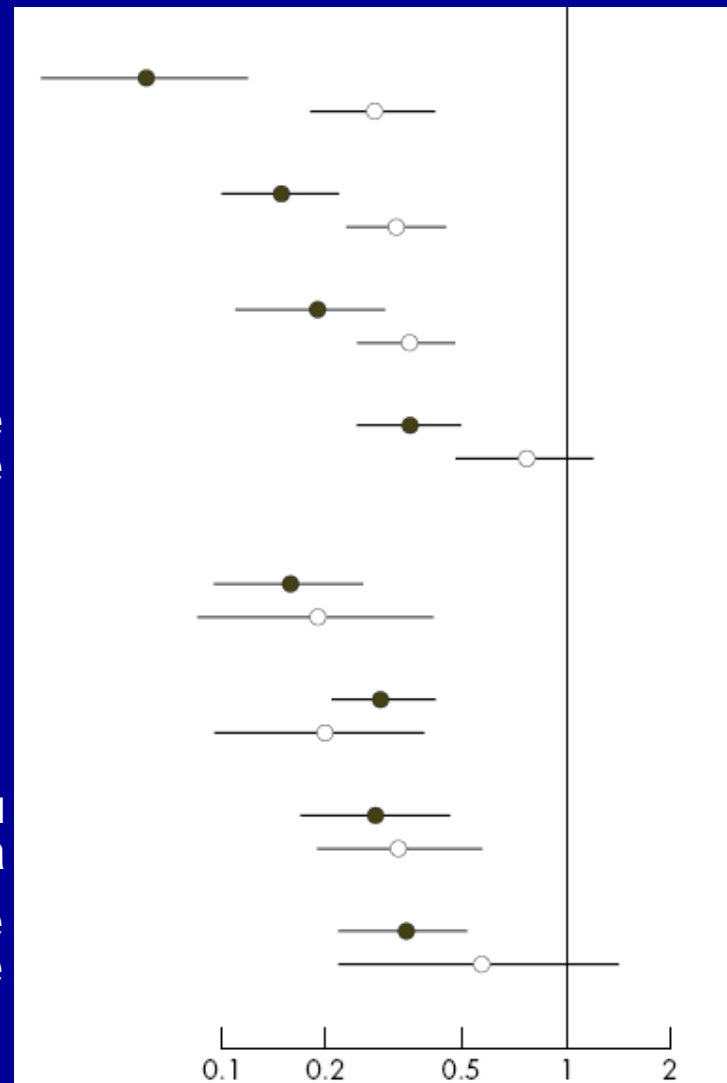
**Больные
без диабета**

Рестеноз в стенке
Рестеноз в сегменте
Реваскуляризация
целевого стеноза
Основное неблагоприятное
сердечное событие

**Больные
с диабетом**

Рестеноз в стенке
Рестеноз в сегменте
Реваскуляризация
целевого стеноза
Основное неблагоприятное
сердечное событие

Отношение частот возникновения
95% ДИ

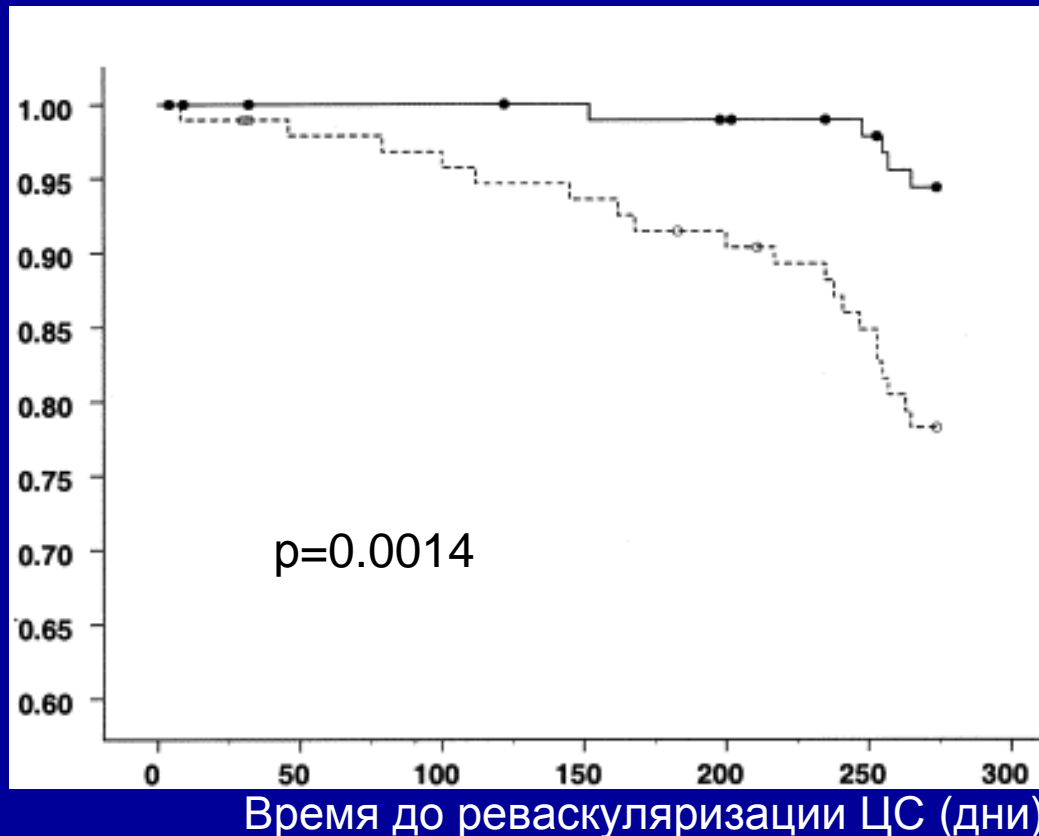


SCORPIUS. Стенты, выделяющие сиролimus vs обнаженные металлические стенты у больных диабетом. 1 год наблюдения.

Больные диабетом (n=200) рандомизированы к имплантации стентов, выделяющих сиролimus (n=98), или обнаженных металлических стентов (n=102)

Реваскуляризация целевого стеноза (РЦС)

Выживание без РЦС
(функция выживания Карлан-Меер)



Стенты, выделяющие сиролimus

Обнаженные металлические стенты

Стенты - диабет- применение инсулина

Для исходов ЧКВ и стентирования при диабете важно,
получает ли больной инсулин.

В частности недавно получены указания на то,
что у больных диабетом, лечащихся инсулином,
риск основных клинических исходов – смерти или ИМ,
обычно обусловленных тромбозом,
при применении выделяющих лекарства стентов (ВЛС)
и обнаженных металлических стентов (ОМС) одинаков
(в отличие от риска РЦС, обычно обусловленного рестенозом).

Считается, что необходимость применения инсулина
при диабете 2 типа является признаком
большей резистентности тканей к инсулину,
что в свою очередь может способствовать тромбозу.

Стенты, выделяющие лекарства или обнаженные металлические стенты у больных диабетом, *леченных и не леченных инсулином*

Динамический регистр НИСЛК (NHLBI) США. Больные диабетом
лечащиеся (n = 817) и не лечащиеся (n = 1749) инсулином
Исходы за 1 год.

Стенты, выделяющие лекарства, по отношению к обнаженным металлическим стентам

	<i>Не лечащиеся инсулином</i>	<i>Лечащиеся инсулином</i>
Повторные реваскуляризации	0.59 (0.45-0.76)	0.63 (0.44-0.90)
Смерть или ИМ	0.57 (0.41-0.81)	0.95 (0.65-1.39)
	<i>Все больные</i>	
Смерть или ИМ	0.75 (0.58-0.96)	

Антитромботическое сопровождение ЧКВ у больных КБС и диабетом

Сам по себе диабет – признак высокого риска осложнений

КБС + Диабет – состояние, при котором эффективно,
и соответственно, требуется ЧКВ.

У больных диабетом целесообразно использование ВЛС,
требующих более активной
и длительной антитромбоцитарной терапии

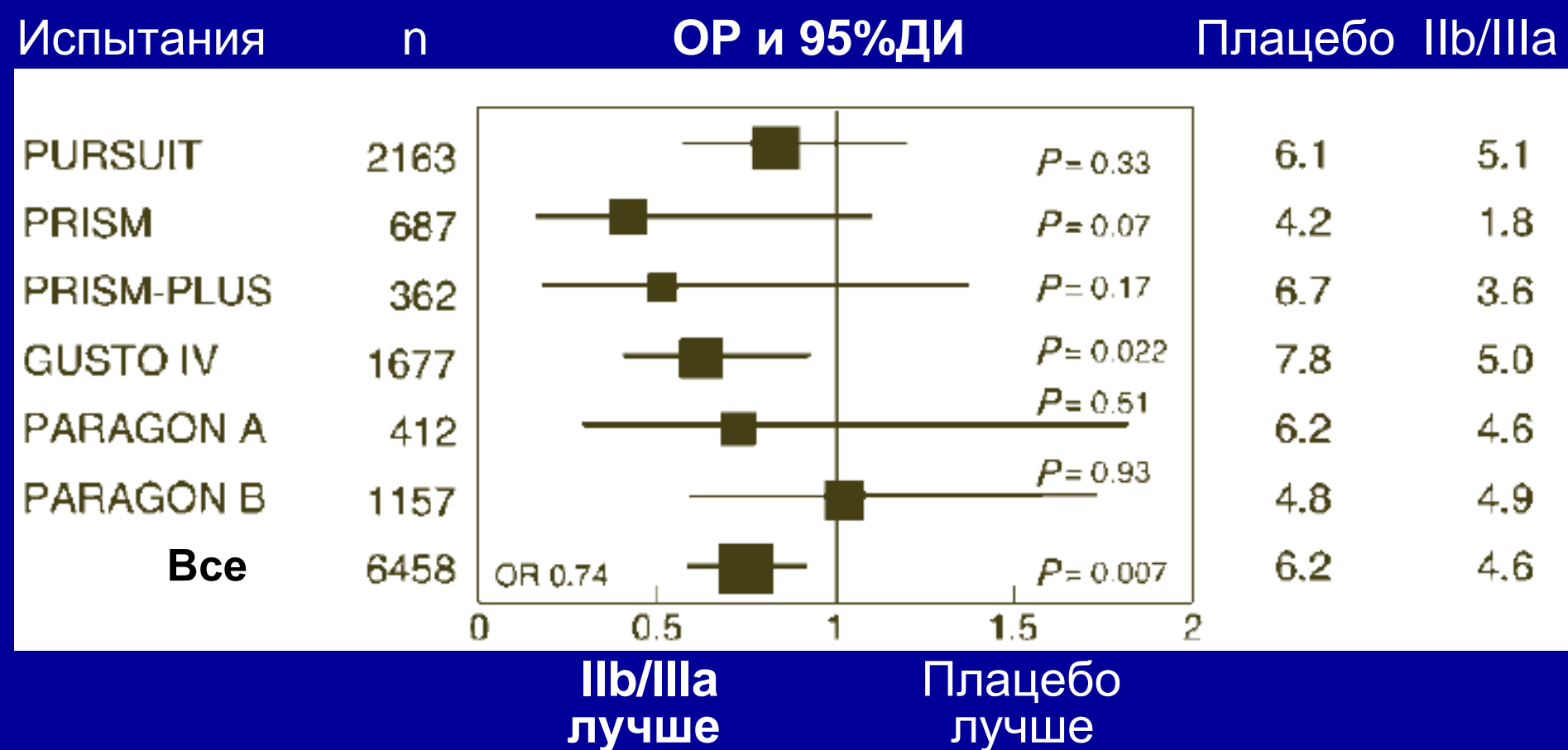
Пути, ведущие к агрегации тромбоцитов и точки приложения действия дезагрегантов



Испытания антагонистов ГПІІb/ІІІa при ОКС

Больные диабетом.

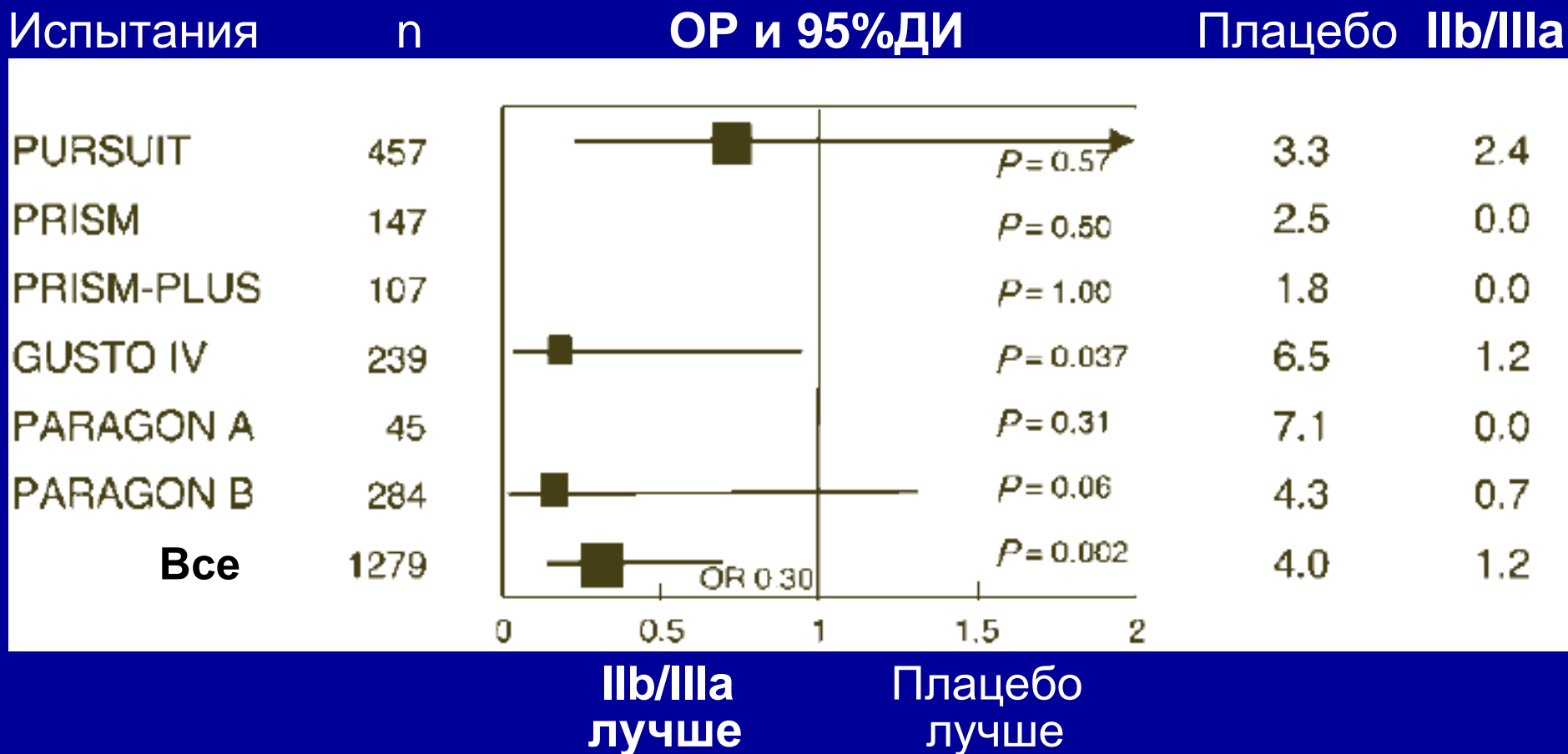
Метаанализ. Смерти за 30 дней.



Испытания антагонистов ГПІІb/ІІІa при ОКС

Больные диабетом, подвергнутые ЧКВ.

Метаанализ. Смерти за 30 дней.



Испытания, включенные в метаанализ M.Roffi,
выполнены относительно давно.

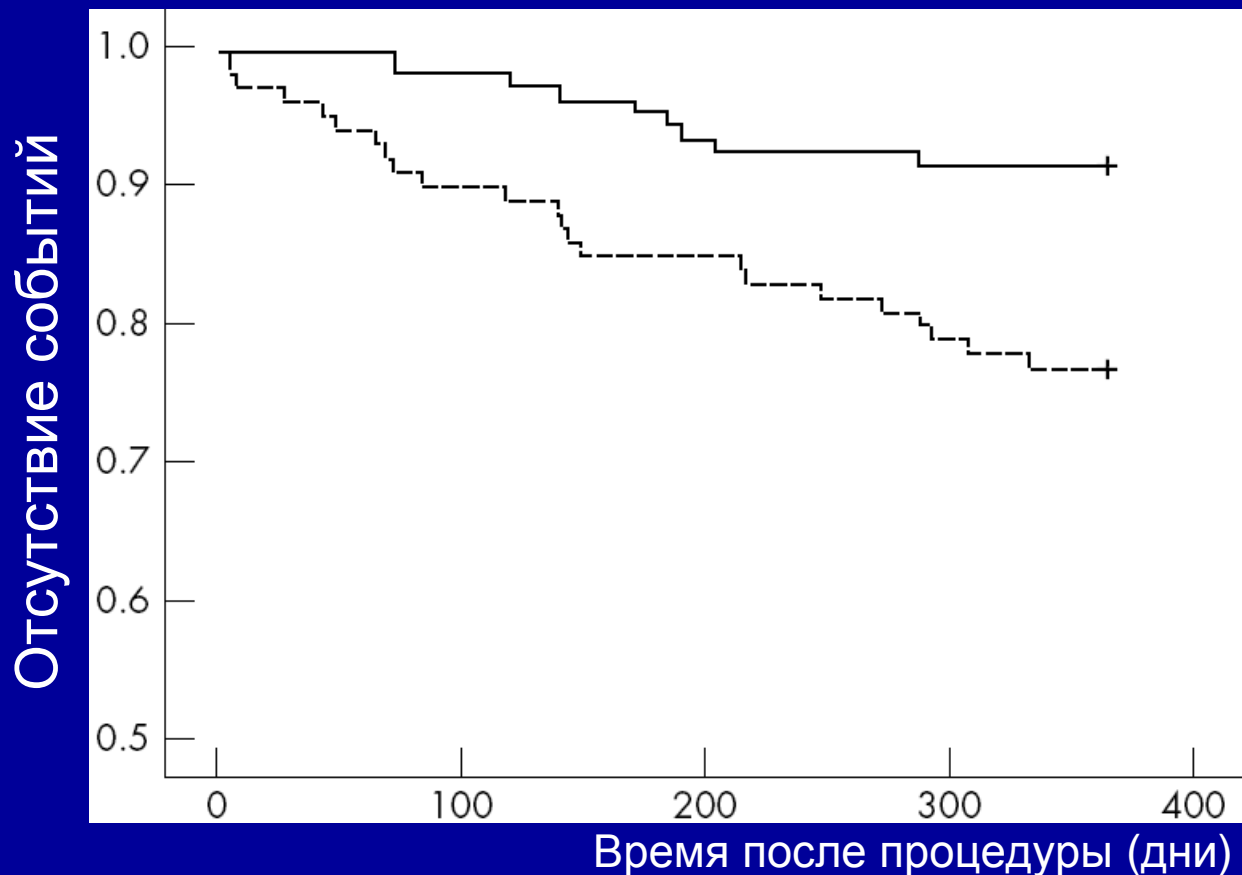
Но есть указания на то, что применение ингибиторов ГПІІb/ІІІa у больных диабетом эффективно и при современном ЧКВ – с имплантацией ВЛС (в частности, выделяющих сиролimus) и приемом клопидогреля (правда, после ЧКВ).

Антагонисты ГП IIb/IIIa при имплантации стентов, выделяющих сиролimus (СВС) больным диабетом. Выживание за 1 год без основных сердечных событий

Апрель 2002 - апрель 2003. 203 больных диабетом ≥ 1 СВС.

Клопидогрел – 300 мг сразу после ЧКВ, затем 75 мг/сут минимум 3 мес

Антагонист ГП IIb/IIIa – преимущественно абциксимаб (83%).



Не рандомизированное исследование

Абциксмаб ничего не добавляет к примененной до ЧКВ высокой дозе клопидогреля

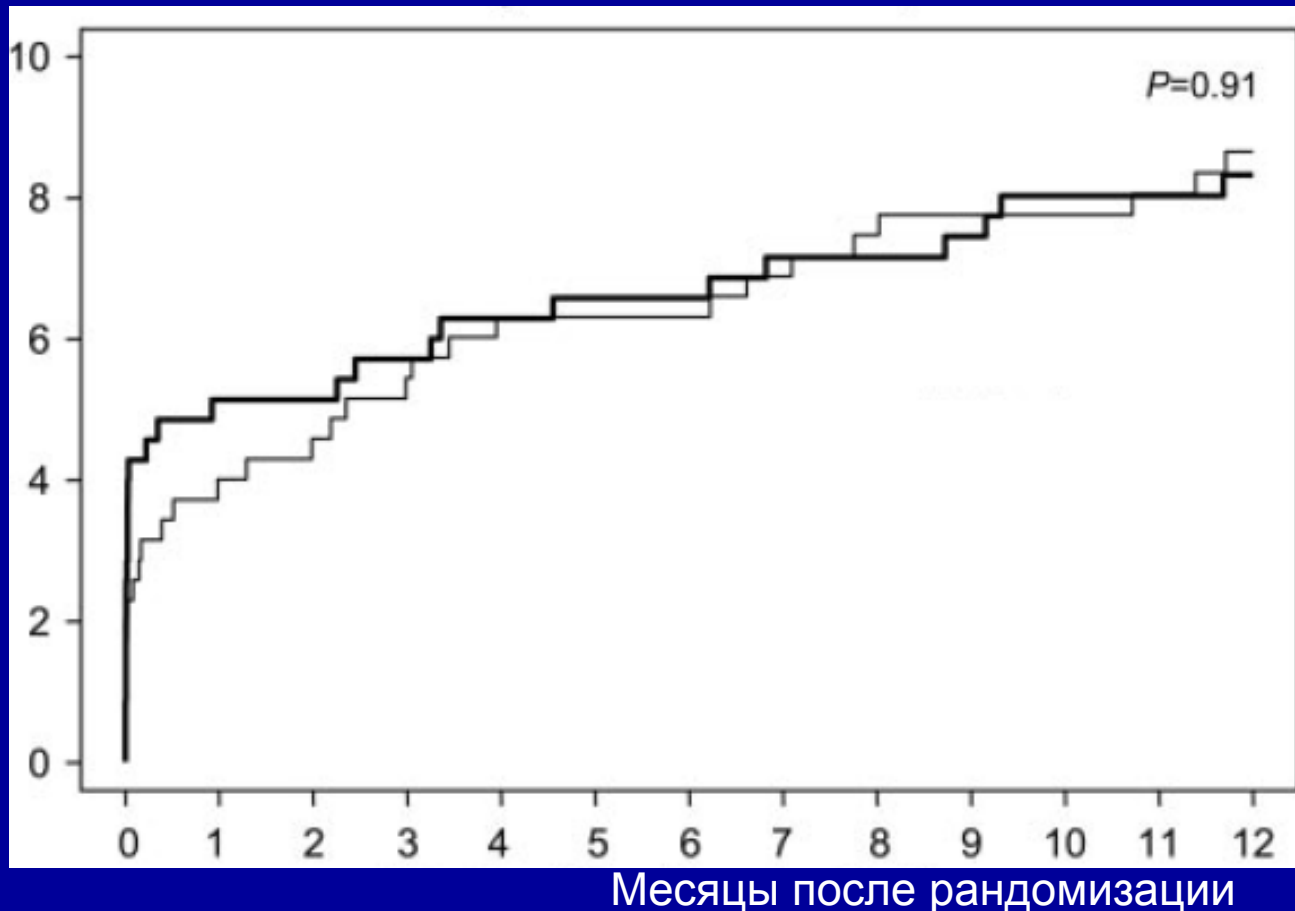
С другой стороны, в рандомизированном сравнительном испытании ISAR-SWEET, в котором у больных диабетом сопоставлялась эффективность ингибитора ГПІІb/ІІІa абциксимаба и плацебо на фоне предварительного приема клопидогреля **в высокой дозе (600 мг),** различий клинических результатов (частота случаев смерти и ИМ) между группами абциксимаба и плацебо за 1 год наблюдения **не обнаружено.**

Правда, в группе абциксимаба реже отмечались признаки рестеноза и обусловленные им события (РЦС)

ISAR-SWEET. Абциксимаб при ЧКВ у больных диабетом после предварительного применения высокой дозы клопидогреля

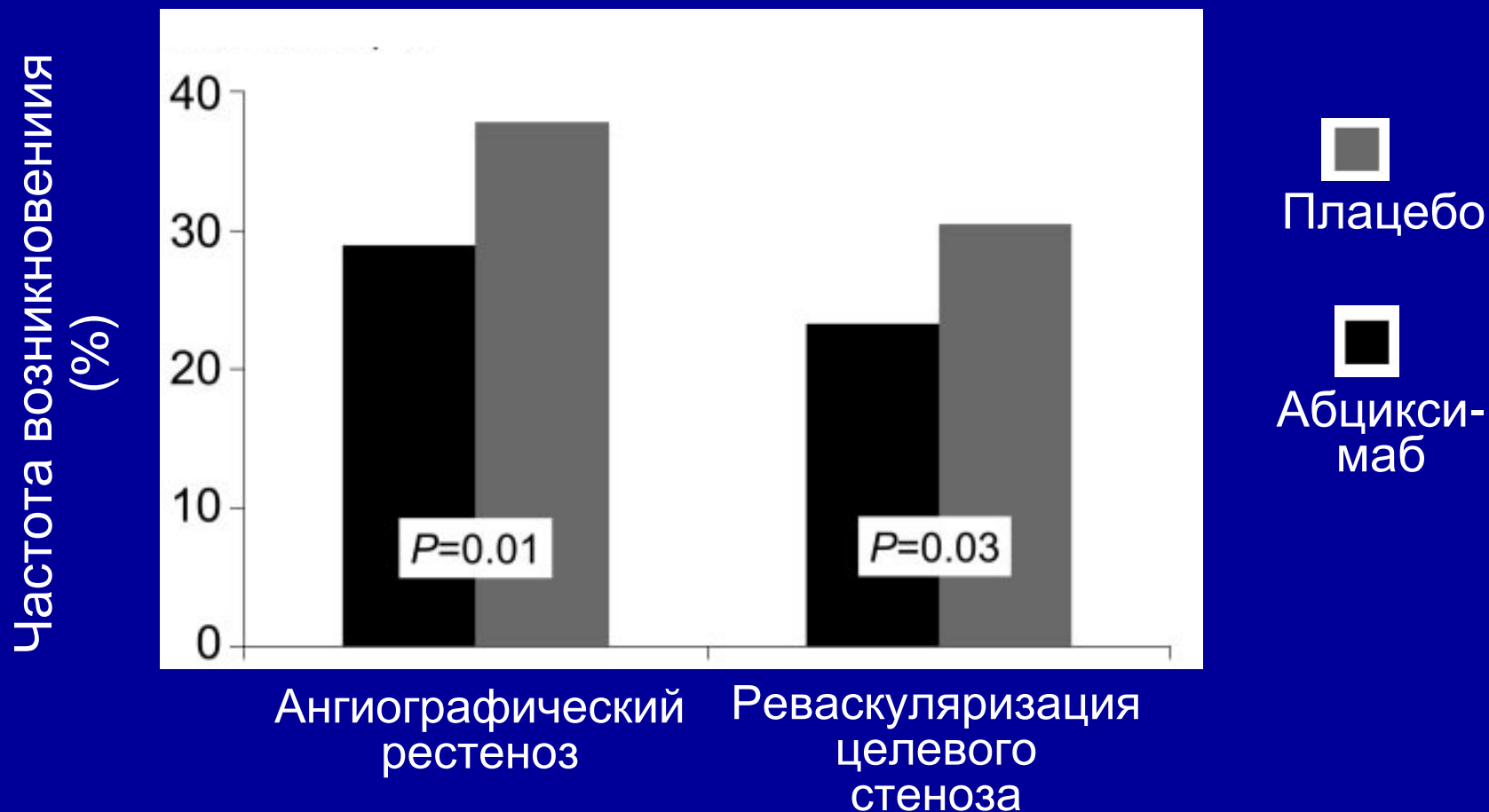
701 больной диабетом и КБС. Клопидогрел 600-мг за 2 ч до плановой ЧКВ. Рандомизация: абциксимаб (n=351), плацебо (n=350).

Первичная конечная точка: частота случаев смерти или инфарктов миокарда (%)



— Плацебо
- - - Абциксимаб

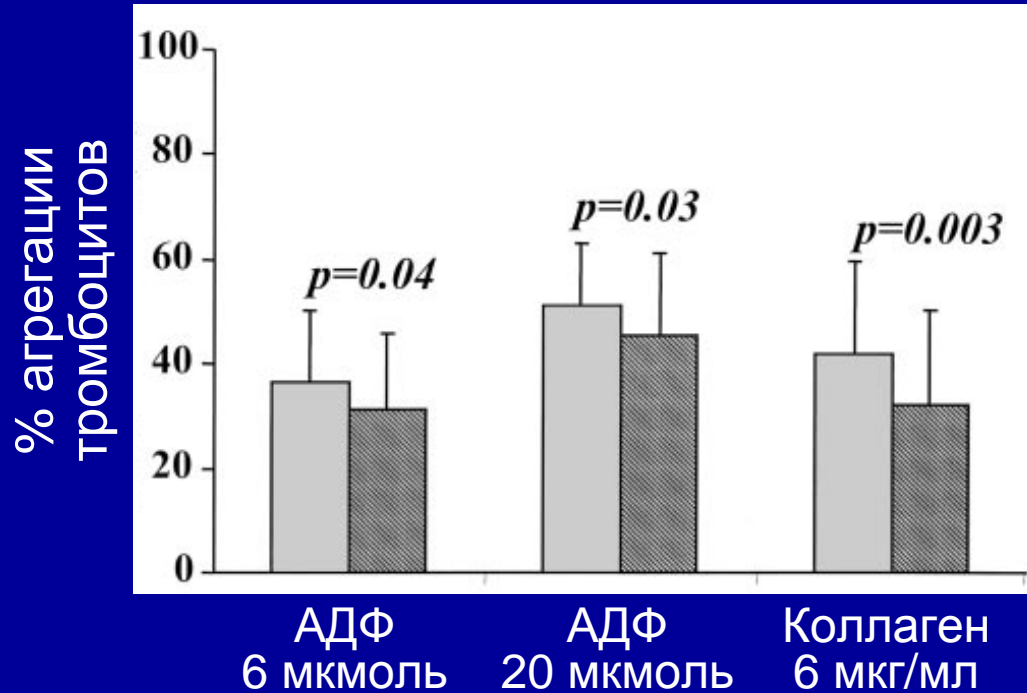
ISAR-SWEET. Абциксимаб при ЧКВ у больных диабетом после высокой дозы клопидогреля Рестеноз и реваскуляризация целевого сосуда за 1 год.



**У больных диабетом
(особенно лечащихся инсулином)
по сравнению с больными без диабета,
обнаруживается сниженная реакция
на антитромбоцитарные агенты,
в том числе и на клопидогрель.**

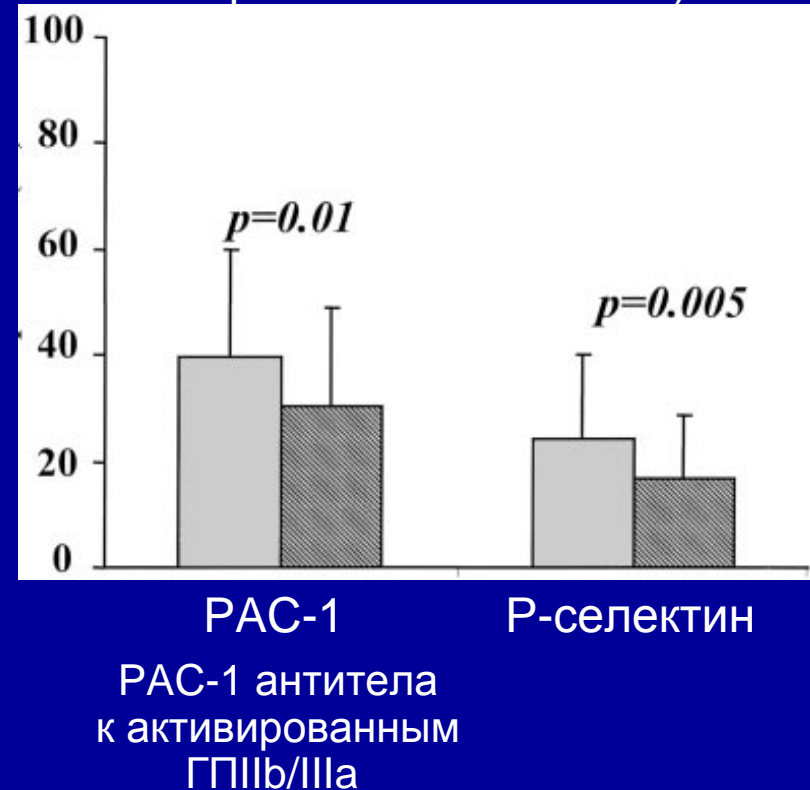
Больные КБС с диабетом и без диабета на хронической терапии аспирином и клопидогрелем

Агрегация тромбоцитов



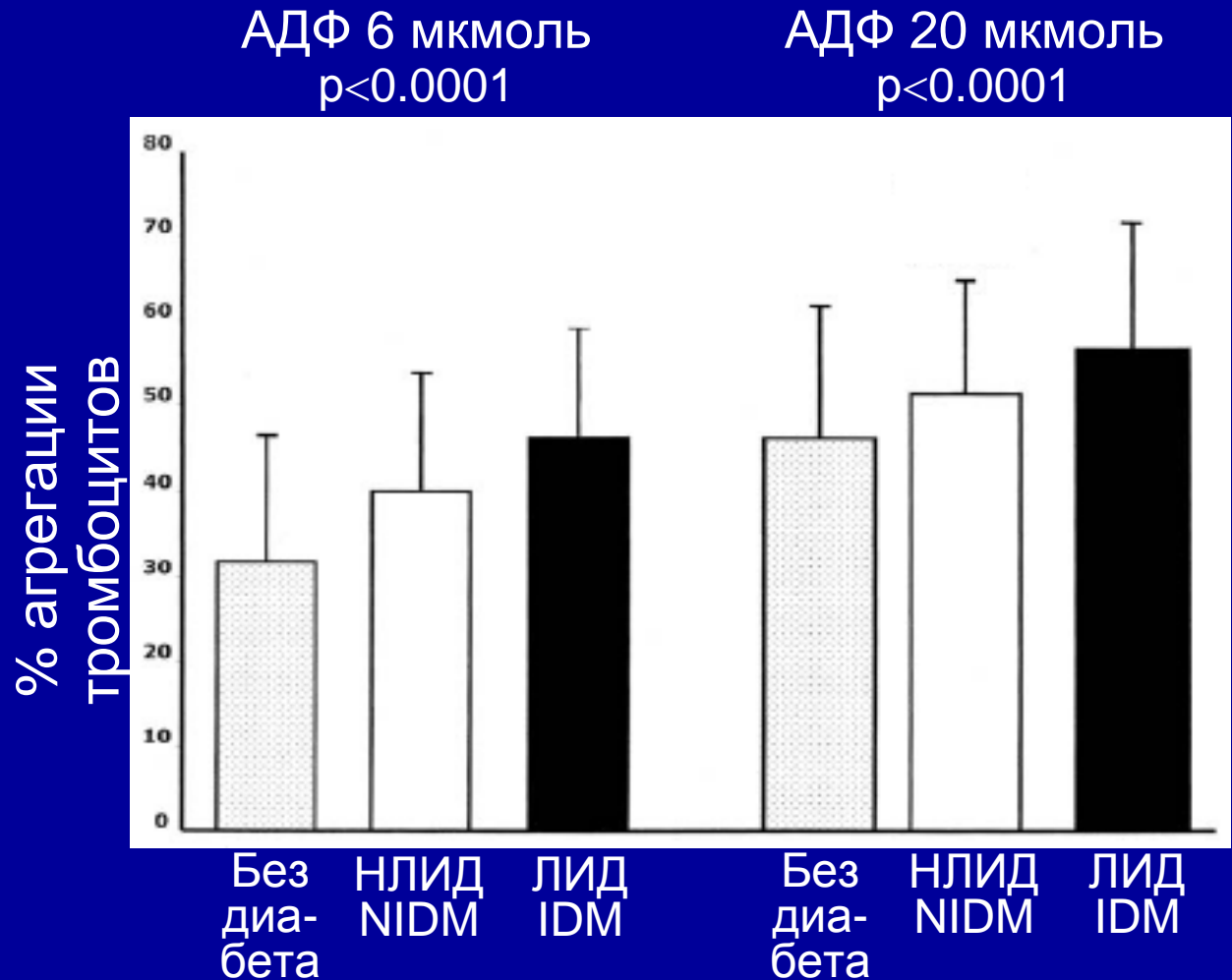
- Больные КБС с диабетом (n=60)
- Больные КБС без диабета (n=60)

Активация тромбоцитов (связывание PAC-1, экспрессия Р-селектина)



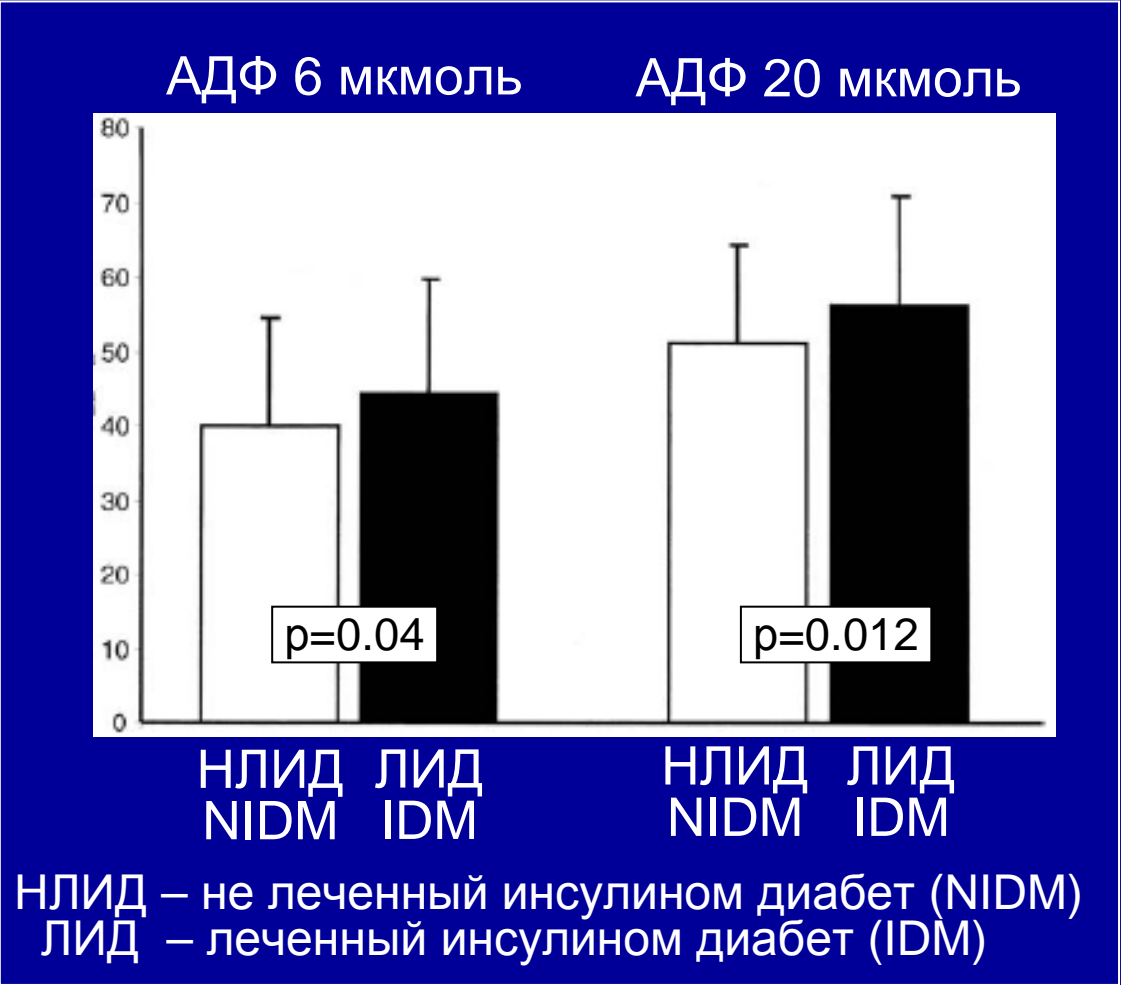
Агрегация тромбоцитов на АДФ у больных КБС без диабета и с диабетом, не леченных и леченных инсулином, и получающих аспирин и клопидогрель

201 больной диабетом,
65 – без диабета
после ЧКВ
≥ 1 мес
аспирин
100 мг/сут
+ клопидогрель
75 мг/сут.



Агрегация тромбоцитов на АДФ у больных диабетом, не леченных и леченных инсулином, и получающих аспирин и клопидогрель

201 больной диабетом,
65 – без диабета
после ЧКВ
≥ 1 мес аспирин 100 мг/сут
+ клопидогрель 75 мг/сут.



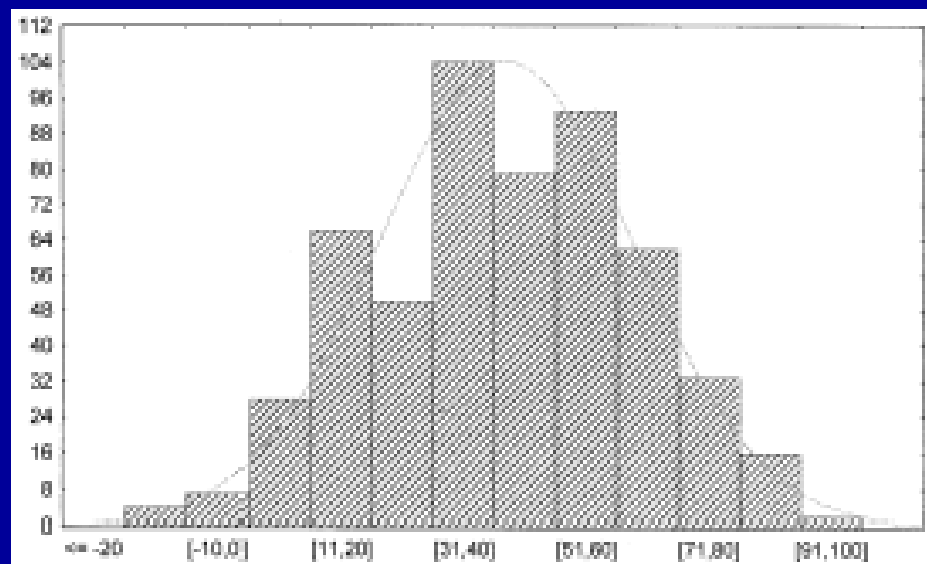
**Реакция на клопидогрель
вообще довольно переменчива**

Вариабельность реакции на клопидогрель (1)

Ретроспективный анализ
базы данных
на 544 человека
(здоровые, n=94;
после
стентирования
n=405;
сердечная
недостаточность
n=25;
после инсульта
n=20)

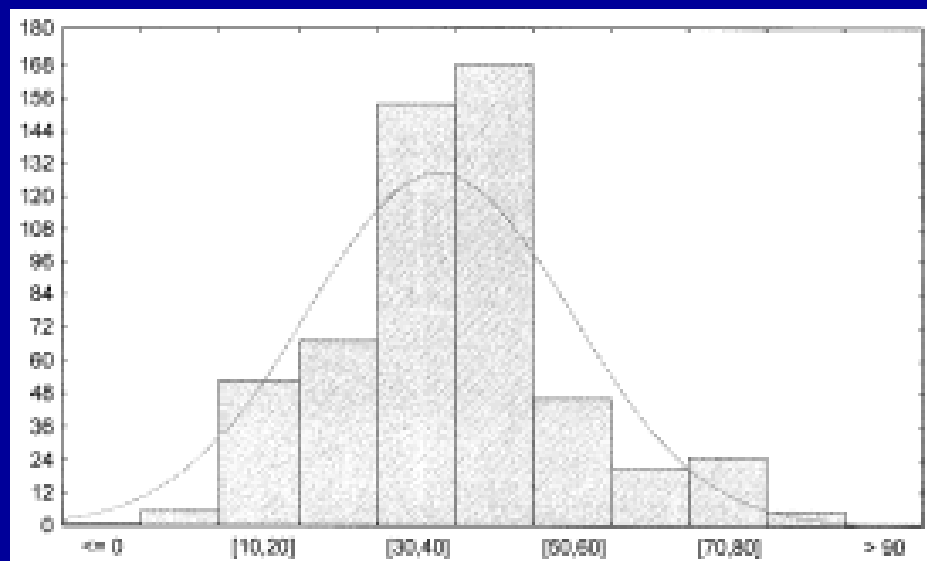
На клопидогреле

Число больных



Изменения агрегации на 5 мкмоль АДФ

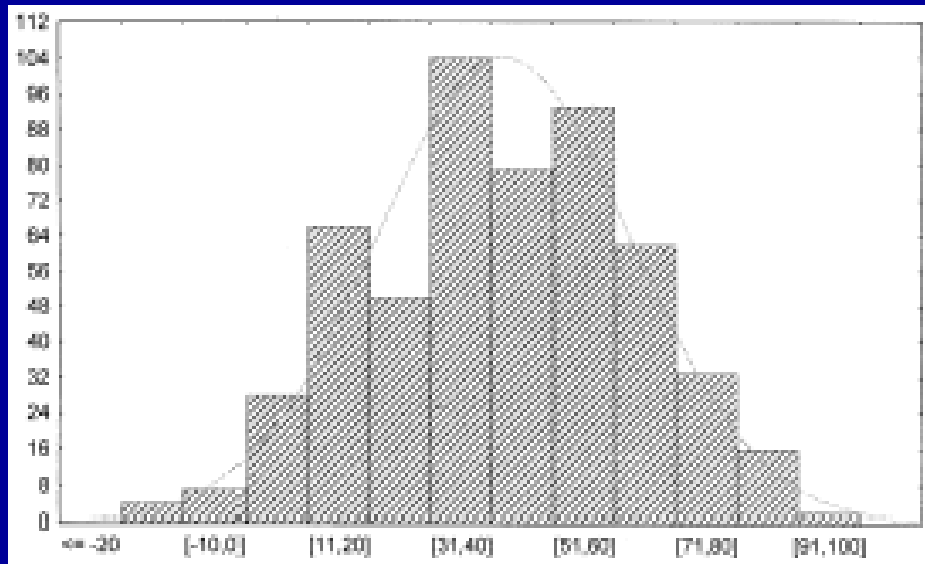
Число больных



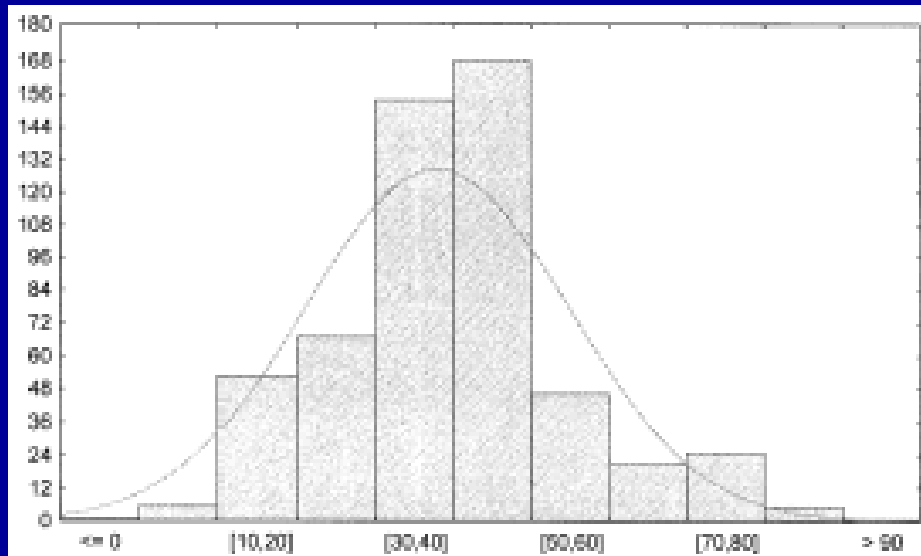
Остаточная агрегация на 5 мкмоль АДФ

Вариабельность реакции на клопидогрель (2)

На клопидогреле
Число больных



Изменения агрегации на 5 μ моль АДФ



Остаточная агрегация на 5 μ моль АДФ

Среднее изменение
на 5 μ моль АДФ
 $41.9 \pm 20.8\%$

Гипо и гипер реакция –
на 2 стандартных
отклонения
меньше или больше средней

Сниженная реакция
4.2%

Повышенная реакция
4.8%

Активность тромбоцитов
до лечения,
клинические характеристики
не были связаны
с реакцией
на клопидогрель

Предложенные механизмы, ведущие к вариабельности индивидуальной реакции на клопидогрель

*Angiolillo DJ
et al,
JACC 2007;
49:1505*

Генетические факторы
Полиморфизмы CYP
Полиморфизмы GP Ia
Полиморфизмы P2Y₁₂
Полиморфизмы GP IIIa

Субоптимальная реакция на клопидогрель

Клеточные факторы

Ускоренный оборот тромбоцитов
Уменьшенная метаболическая активность CYP3A
Увеличенная экспозиция к АДФ
Ап-регуляция пути P2Y₁₂
Ап-регуляция пути P2Y₁
Ап-регуляция путей, не зависящих от P2Y (коллаген, эпинефрин, тромбоксан A₂, тромбин)

Клинические факторы

Не назначение/Низкая приверженность к лечению
Недостаточная доза
Плохая абсорпция
Взаимодействие лекарств, на которые действует CYP3A4
Острый коронарный синдром
Диабет/Резистентность к инсулину
Повышенная масса тела

Как избежать опасности, связанной с непредвиденной низкой реакцией на клопидогрель? (как увеличить эффективность антитромбоцитарной терапии, сопровождающей ЧКВ?)

Переход на другой тенопиридин (тиклопидин)?

Увеличение дозы клопидогреля?

Подбор дозы клопидогреля в зависимости от результата острого теста на чувствительность к нему?

Добавление третьего антитромбоцитарного компонента (например, цилостазола)?

Замена на новый антитромбоцитарный агент

- другой тенопиридин,
- препарат с другим механизмом действия

Пути, ведущие к агрегации тромбоцитов и точки приложения действия дезагрегантов



Клопидогрель–тиклопидин - перекрестное исследование

143 больных, принимающих аспирин,
АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов (АТ) исходно (Т0)

Клопидогрель до устойчивого состояния (steady state) - (Т1)

Тиклопидин до устойчивого состояния (steady state) - (Т2)

Резистентность:

АТ Т0 (до лечения) – АТ Т1 или Т2 (после лечения) $\leq 10\%$

Клопидогрель–тиклопидин - перекрестное исследование

Результат

АТ Т1 (клопидогрель) = АТ Т2 (тиклопидин)

Не реагировали на клопидогрель – 30 (21%),
на тиклопидин – 28 (19%),
на оба – 5 (3.5%)

25/30 без реакции на клопидогрель реагировали на тиклопидин

23/113 с реакцией на клопидогрель **не** реагировали на тиклопидин

Вывод:– «резистентность» - не эффект класса

**Как избежать опасности, связанной с непредвиденной
низкой реакцией на клопидогрель?
(как увеличить эффективность
антитромбоцитарной терапии, сопровождающей ЧКВ?)**

Переход на другой тиенопиридин (тиклопидин)?

**Добавление третьего антитромбоцитарного компонента
(например, цилостазола)?**

Увеличение дозы клопидогреля?

Подбор дозы клопидогреля в зависимости
от результата острого теста на чувствительность к нему?

Замена на новый антитромбоцитарный агент

- другой тиенопиридин,
- препарат с другим механизмом действия

Цилостазол после имплантации выделяющих лекарства стентов у больных диабетом

Рандомизированное многоцентровое исследование у больных диабетом, получающих выделяющий лекарство стент.

Сравнение режимов антитромбоцитарной терапии:

тройного (аспирин, клопидогрель, **цилостазол** – n=200)
и стандартного двойного – аспирин, клопидогрель - n=200)

Первичная конечная точка –

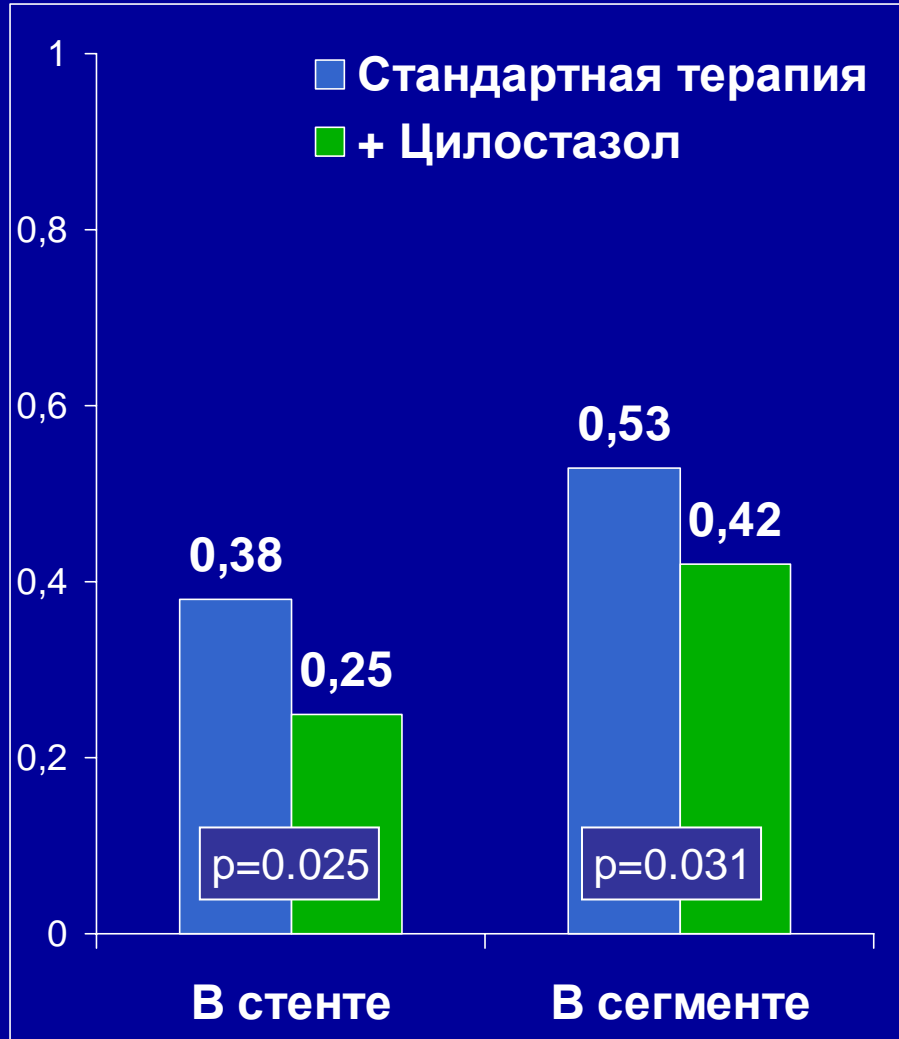
поздняя потеря диаметра (late loss) за 6 месяцев:

разница минимальных диаметров просвета
– после процедуры и через 6 мес

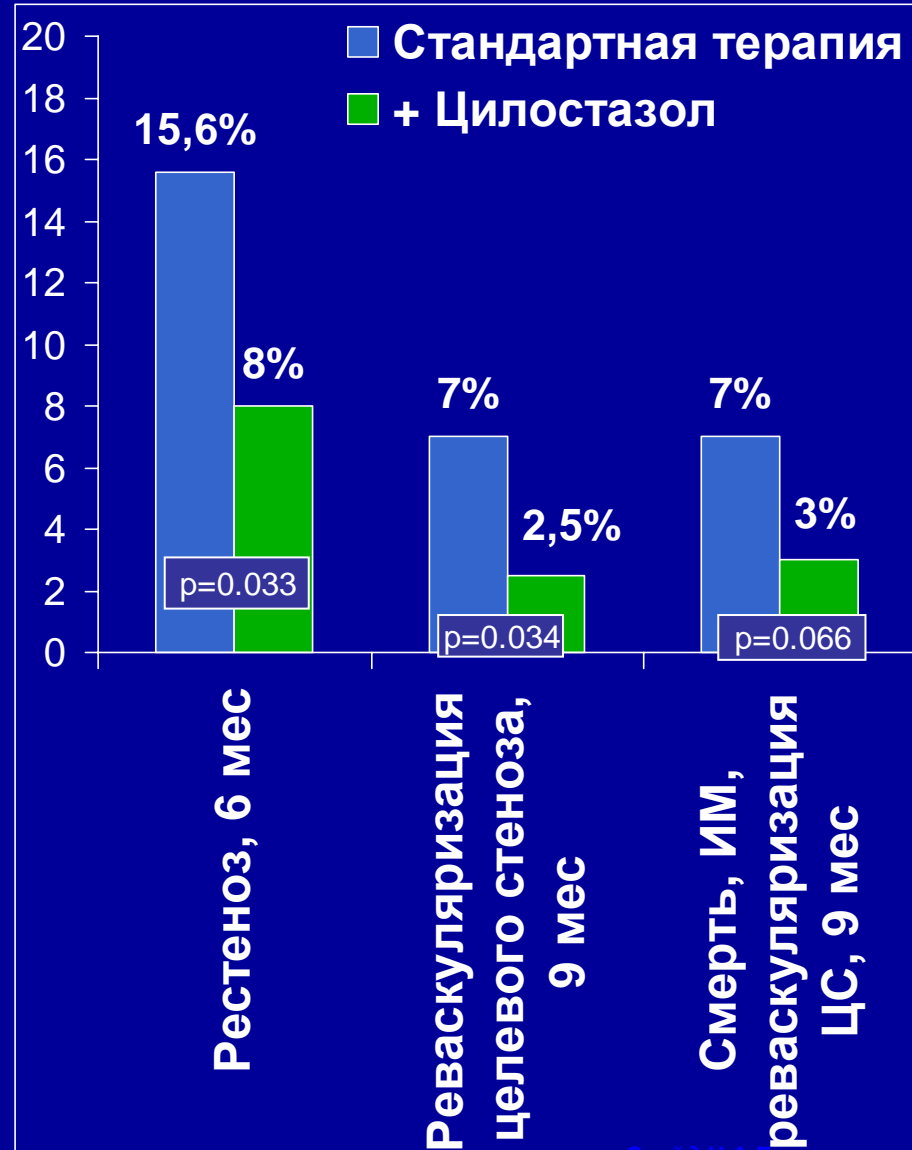
Цилостазол после имплантации выделяющих лекарства стентов у больных диабетом

Стандартная терапия – аспирин, клопидогрель

Поздняя потеря диаметра



Другие конечные точки



Как избежать опасности, связанной с непредвиденной низкой реакцией на клопидогрель? (как увеличить эффективность антитромбоцитарной терапии, сопровождающей ЧКВ?)

Переход на другой тиенопиридин (тиклопидин)?

Добавление третьего антитромбоцитарного компонента (например, цилостазола)?

Увеличение дозы клопидогреля?

Подбор дозы клопидогреля в зависимости от результата острого теста на чувствительность к нему?

Замена на новый антитромбоцитарный агент

- другой тиенопиридин,
- препарат с другим механизмом действия

Антитромбоцитарная терапия

- Антагонисты АДФ

- Для приема внутрь

- Клопидогрель – непрямым агент, *испытания различных доз*

- Прасугрель – непрямым агент

- AZ-6310 – прямой конкурентный агент

- Внутривенные

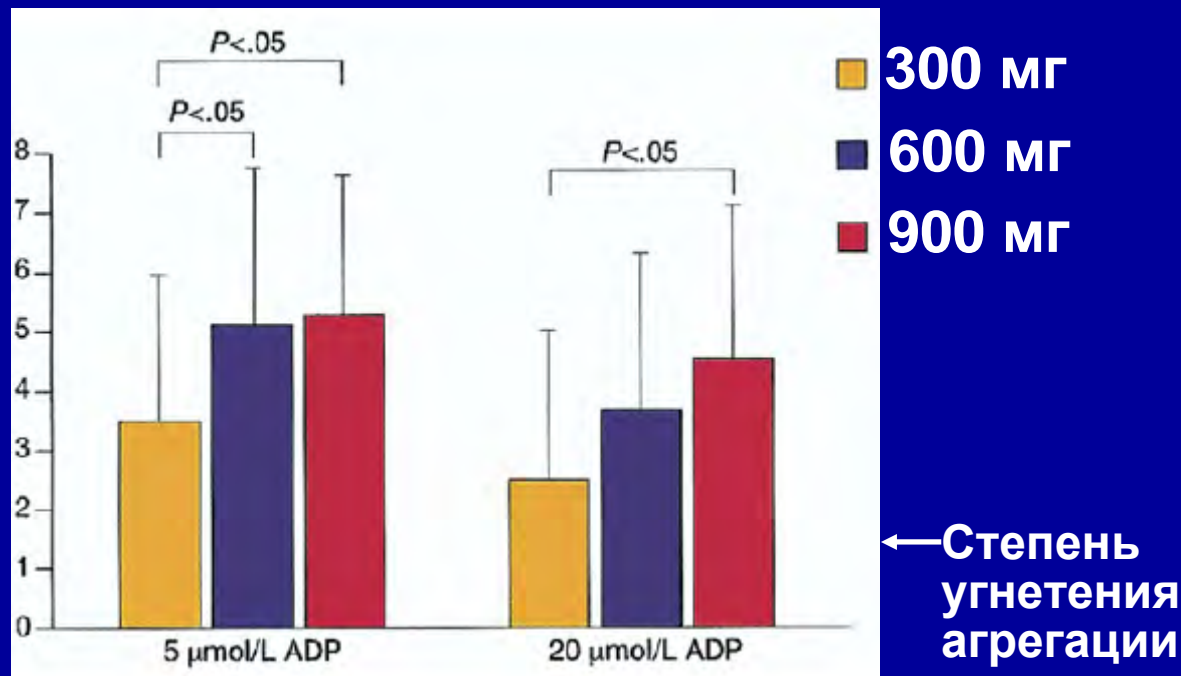
- Кангрелор – прямой конкурентный агент

- Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

- Антагонисты рецептора к тромбину
(рецептора, активируемого протеазами - PAR)

Сравнение нагрузочных доз клопидогреля при ОКС БПСТ - ALBION

Площадь под кривой ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов между 0 и 24 час



Кровотечения	300 мг, n=35	600 мг, n=34	900 мг, n=34	
Тяжелое	0	0	0	нд
Средней тяжести	1 (2.9%)	0	1 (2.9%)	нд
Умеренное	10 (28.6%)	10 (29.4%)	13 (38.2%)	нд

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

Как избежать опасности, связанной с непредвиденной низкой реакцией на клопидогрель? (как увеличить эффективность антитромбоцитарной терапии, сопровождающей ЧКВ?)

Переход на другой тиенопирин (тиклопидин)?

Добавление третьего антитромбоцитарного компонента (например, цилостазола)?

Увеличение дозы клопидогреля?

Подбор дозы клопидогреля в зависимости от результата острого теста на чувствительность к нему?

Замена на новый антитромбоцитарный агент

- другой тиенопирин,
- препарат с другим механизмом действия

GRAVITAS

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

Пост-ЧКВ VerifyNow P2Y₁₂ 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

Как избежать опасности, связанной с непредвиденной низкой реакцией на клопидогрель? (как увеличить эффективность антитромбоцитарной терапии, сопровождающей ЧКВ?)

Переход на другой тиенопирин (тиклопидин)?

Добавление третьего антитромбоцитарного компонента (например, цилостазола)?

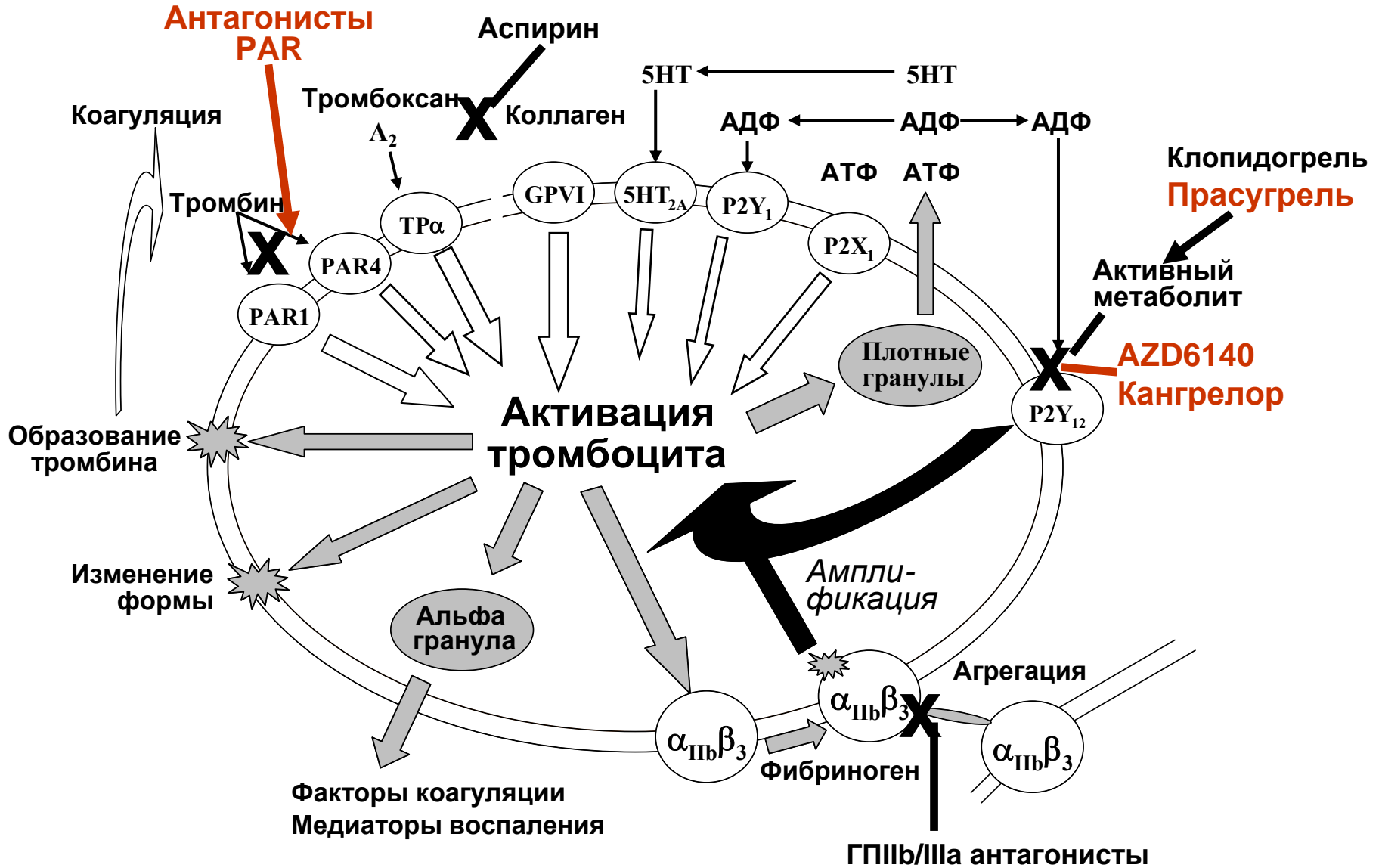
Увеличение дозы клопидогреля?

Подбор дозы клопидогреля в зависимости от результата острого теста на чувствительность к нему?

Замена на новый антитромбоцитарный агент

- другой тиенопирин,
- препарат с другим механизмом действия

Механизмы активирования тромбоцита



TRITON. Прасугрель vs клопидогрель (300 мг-75 мг)

ЧКВ со стентированием n=12 844, 6-15 мес.

Сердечнососудистая смерть, нефатальные ИМ/инсульт

	Прасугрель (%)	Клопидогрель (%)	ОР (95% ДИ)	p
Любой стент	9.7	11.9	0.81 (0.72–0.90)	0.0001
ОМС 20-21% диабет	10.0	12.2	0.80 (0.69–0.93)	0.003
ВЛС 25% диабет	9.0	11.1	0.82 (0.69–0.97)	0.019

Определенный тромбоз стента

Любой стент	0.88	2.03	0.42 (0.31–0.59)	<0.0001
ОМС 20-21% диабет	0.96	2.13	0.44 (0.29–0.69)	0.0002
ВЛС 25% диабет	0.70	1.92	0.35 (0.21–0.61)	0.0001

Антитромбоцитарное сопровождение в современных рекомендациях по ЧКВ

Обновление 2007 г. Руководства по ЧКВ Американских Коллегии Кардиологов и Ассоциации сердца

2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association
Task Force on Practice Guidelines

2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the
ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention,
Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee

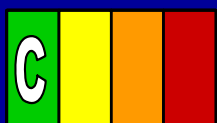
Spencer B. King III, MD, MACC, FAHA, FSCAI, Co-Chair*†;
Sidney C. Smith, Jr, MD, FACC, FAHA, Co-Chair*†; John W. Hirshfeld, Jr, MD, FACC, FAHA, FSCAI‡;
Alice K. Jacobs, MD, FACC, FAHA, FSCAI; Douglass A. Morrison, MD, PhD, FACC, FSCAI‡;
David O. Williams, MD, FACC, FAHA, FSCAI§

J. Am. Coll. Cardiol. 2008;51:172-209; originally published online Dec 13, 2007;

Circulation 2008;117:261-295; originally published online Dec 13, 2007;

**Нет ничего специального
для антитромбоцитарного сопровождения ЧКВ
у больных диабетом**

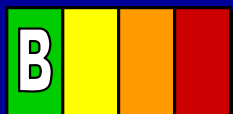
I IIa IIb III



До или во время ЧКВ должна быть применена нагрузочная доза клопидогреля, обычно 600 мг.

Измененная рекомендация

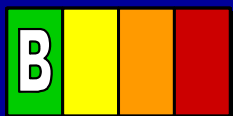
I IIa IIb III



Все больные после ЧКВ с имплантацией выделяющего лекарства стента должны принимать клопидогрель в дозе 75 мг/сут по крайней мере в течение 12 месяцев (если нет высокого риска кровотечения).

Измененная рекомендация

I IIa IIb III



Больным, получившим обнаженные металлический стент клопидогрель должен быть дан минимально на 1 месяц и идеально до 12 месяцев (если нет высокого риска кровотечения).

Измененная рекомендация

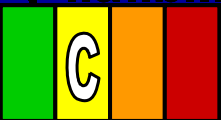
ЧКВ. Антитромбоцитарная терапия (2)

I IIa IIIb IIIc



Если клопидогрель дан во время процедуры, может быть полезным (благоприятным) добавление антагониста ГП IIb/IIIa рецептора.
Измененная рекомендация

I IIa IIIb IIIc



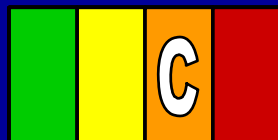
Для больных с абсолютными противопоказаниями к аспирину целесообразно дать нагрузочную дозу клопидогреля по крайней мере за 6 часов до ЧКВ, и/или ГП IIb/IIIa антагонист во время ЧКВ.
Без изменений

I IIa IIIb IIIc



У больных с повышенным риском кровотечений целесообразна более низкая доза аспирина 75-162 мг во время начального периода после имплантации стента.
Новая рекомендация

I IIa IIb III



У больных, которым имплантирован, выделяющий лекарства стент (ВЛС), может быть рассмотрено **продолжение терапии клопидогрелем после 1 года.**

Новая рекомендация

Перед имплантацией ВЛС кардиолог должен обсудить с пациентом необходимость и длительность двойной антитромбоцитарной терапии и убедиться в способности пациента

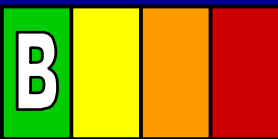
осуществлять предписанное лечение.

Новая рекомендация

У больных, подготавливаемых к ЧКВ, у которых могут потребоваться какие-либо вмешательства, в связи с чем двойная антитромбоцитарная терапия может прерваться в течение последующих 12 мес, следует рассмотреть применение ОМС или ангиопластики.

Новая рекомендация

I IIa IIb III



I IIa IIb III

