

# Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST - 2009.

*Н.А.Грацианский*

Центр атеросклероза  
и лаборатория клинической кардиологии  
НИИ Физико-Химической Медицины МЗ России

**athero.ru**

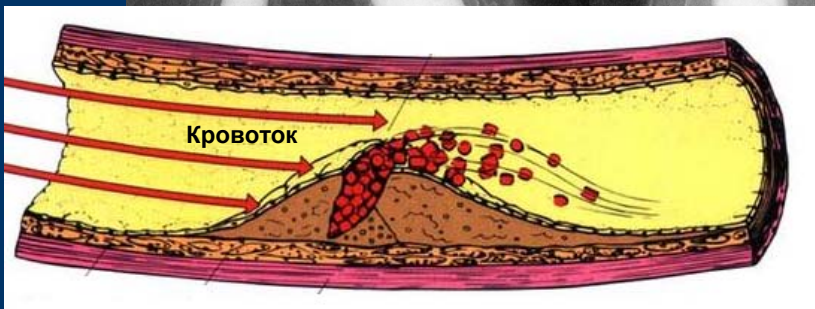
# ОКС без $\uparrow$ ST на исходной ЭКГ

Клиника острого коронарного синдрома

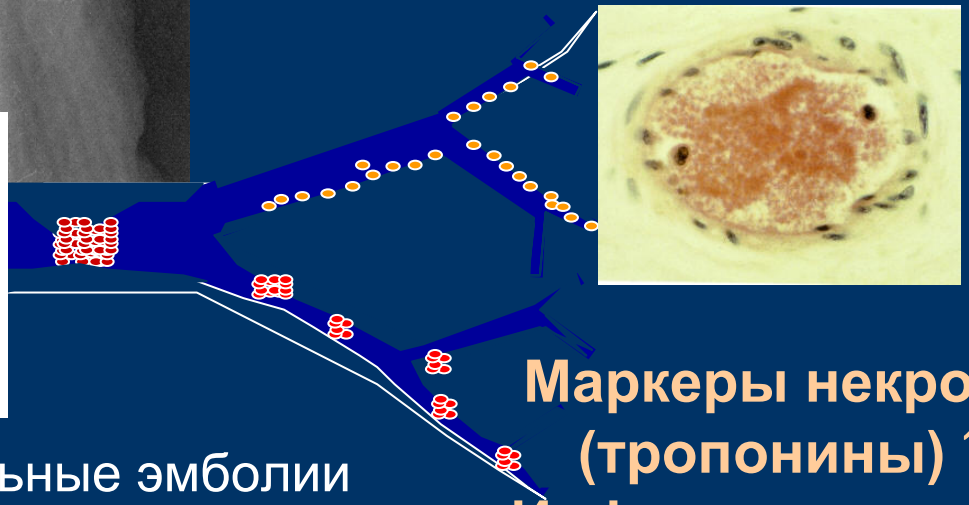
ЭКГ: нет  $\uparrow$  ST ( $\downarrow$ ST, -T, «нормальная» ЭКГ)



Сохранены просвет коронарной артерии и кровотока по ней



Дистальные эмболии



Маркеры некроза (тропонины)  $\uparrow$   
Инфаркт миокарда  
БП ST

# Алгоритм принятия решений при лечении ОКС БПСТ Европейского Кардиологического Общества (ЕКО) - 2007

## 1. Первый контакт

## 2. Диагноз/ оценка риска

## 3. Инвазивная стратегия

Другой  
диагноз

Возможен острый коронарный синдром

### Первичная оценка

- Качество (характеристика) боли в грудной клетке.
- Физикальное обследование на основании симптомов.
- Вероятность наличия КБС.
- Электрокардиограмма (подъемы ST или другие изменения)

### Подтверждение

- Реакция на антиангинальное лечение.
- Рутинная биохимия, включая тропонины (при поступлении [первом контакте] и через 6-12 час. возможно специальные маркеры (напр. d-димер, МНП/NT про-МНП). Повторные ЭКГ или постоянное мониторирование ST.
- Оценка риска по шкале в баллах. Оценка риска кровотечения.
- Дифференциальная диагностика для исключения других причин: эхокардиограмма, компьютерная томография, магнитно-резонансное исследование, радионуклидные методы.

Ургент-  
ная  
(срочная)

- Непрерывающаяся или повторяющаяся стенокардия с изменениями ST ( $\geq 2$  мм) или глубокими отр.Т или без них, устойчивая к антиангинальному лечению.
- Клинические симптомы сердечной недостаточности или прогрессирующая гемодинамическая нестабильность.
- Угрожающие жизни аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).

Ранняя  
( $< 72$  час)

- Повышенные уровни тропонинов.
- Динамические изменения ST или зубца Т (с симптомами или без них).
- Сахарный диабет.
- Дисфункция почек (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/1.73 м<sup>2</sup>).
- Сниженная функция левого желудочка (фракция выброса  $< 40\%$ ).
- Ранняя постинфарктная стенокардия.
- Перенесенный ранее инфаркт миокарда.
- ЧКВ в пределах 6 месяцев.
- Перенесенная ранее операция коронарного шунтирования.
- Промежуточный или высокий риск по шкале GRACE.

Нет/  
избира-  
тельная

- Нет повторов боли в грудной клетке.
- Нет признаков сердечной недостаточности.
- Нет новых изменений ЭКГ (при поступлении и час).
- Нет повышения тропонинов (при поступлении и через 6-12 час).

Инфаркт  
миокарда  
с подъемами  
ST

# ОКСБПСТ - алгоритм действий (2). Диагноз/оценка риска

Возможен острый коронарный синдром

## Подтверждение

- *Реакция на антиангинальное лечение.* →
- Рутинная биохимия, **включая тропонины** (при поступлении [1-ом контакте] и через 6-12 ч., возможно специальные маркеры (например, d-димер, МНП/NT про-МНП).
- Повторные ЭКГ или постоянное мониторирование ST.
- **Оценка риска по шкале(ам) в баллах.**
- Оценка риска кровотечения (?).
- Дифференциальная диагностика для исключения других причин: эхоКГ, компьютерная томография, магнитно-резонансное исследование, радионуклидные методы.

Инвазивная стратегия

Ургентная (срочная)

Ранняя (<72 час)

Нет/избирательная

## Оценка риска неблагоприятных событий – основа для принятия решения о дальнейшей стратегии лечения

ВНОК приняло и рекомендовало шкалу GRACE, позволяющую быстро оценить риск смерти и смерти или ИМ за время госпитализации, и затем при выписке риск этих событий в ближайшие 6 месяцев.

Существуют простые компьютерные программы для подсчета числа баллов по шкале GRACE.

# Модель оценки риска GRACE. Расчет риска смерти и смерти/ИМ за госпитализацию и до 6 мес

При поступлении (больница/6месяцев)

Возраст

ЧСС

Сист. АД

Креатинин

ЗСН

SI Units

Остановка сердца при поступлении

Смещение сегмента ST

Повышенные сердечные энзимы/маркеры

Вероятность

Смерти

Смерти/ИМ

Внутри-больничные

--

--

До 6 месяцев

--

--

Reset

# Модель оценки риска GRACE. Расчет риска смерти и смерти/ИМ до 6 мес после выписки

При выписке (до 6 месяцев)

Возраст

Годы



ЧСС

уд/мин



Сист.  
АД

мм рт. ст.



Креати-  
нин

мг/дл



Застойная сердечная недостаточность

ЧКВ во время госпитализации

АКШ во время госпитализации

Перенесенный ИМ

Депрессии сегмента ST<sub>1</sub>

Повышенные сердечные ферменты/маркеры

Вероятность

Смерти

Смерти/ИМ

От выписки  
до 6 месяцев.

--

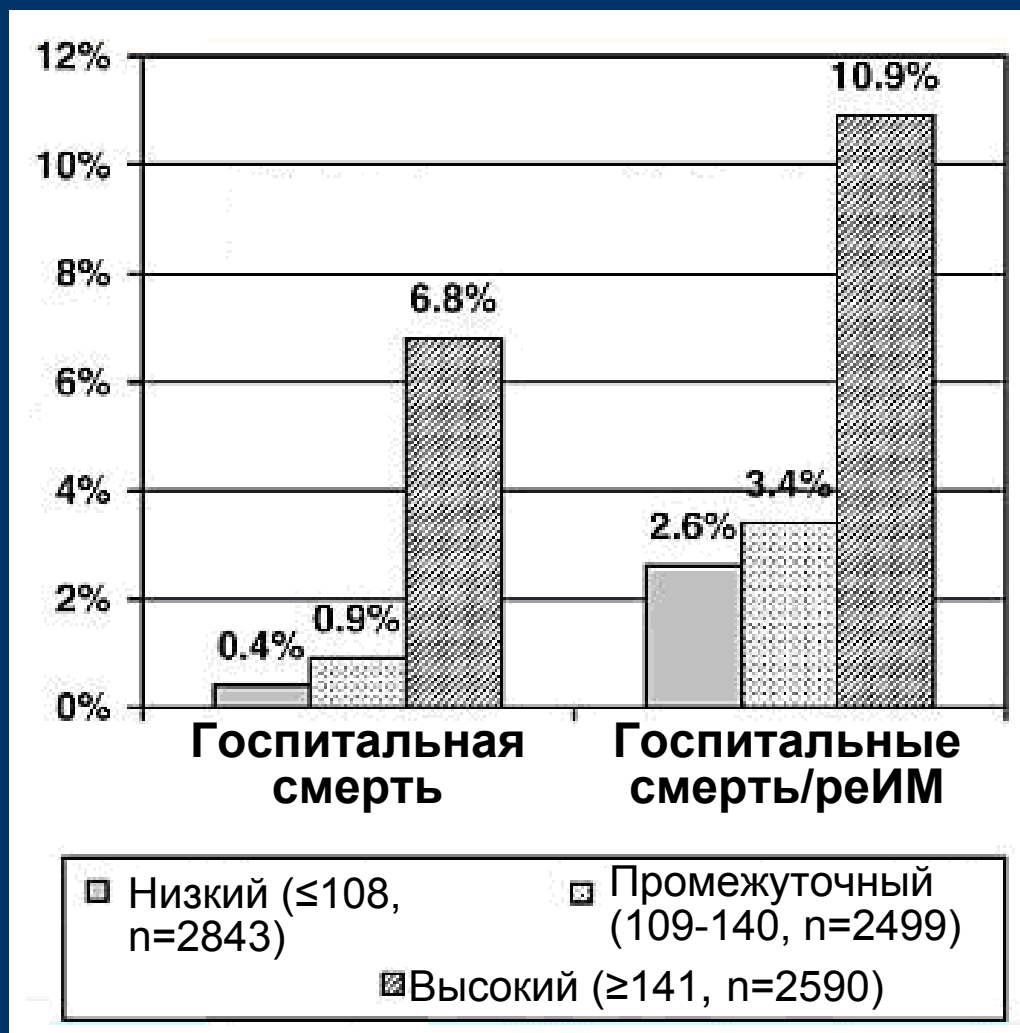
--

SI единицы

Reset

# Проверка правильности оценки риска по шкале GRACE

## Канада, 12242 больных с ОКС, 06/1999 – 12/2007



# Проверка правильности оценки риска по шкале GRACE

## Канада, 12242 больных с ОКС, 06/1999 – 12/2007

Характеристики	Подгруппы	N	C- статистика (95% ДИ)	Значение P по Hosmer- Lemeshow
Тип ОКС	ОКС БП ST	7932	<b>0.84</b> (0.82–0.87)	.02
	ОКС П ST	3186	<b>0.83</b> (0.80–0.86)	.43
Время включения	<b>1999–2003</b>	1866	<b>0.84</b> (0.81–0.87)	<.001
	<b>2004–2005</b>	4122	<b>0.85</b> (0.83–0.88)	.01
	<b>2006–2007</b>	5130	<b>0.85</b> (0.82–0.88)	<.001
Инвазивная стратегия во время госпитализации	Без коронарной ангиографии	4681	<b>0.80</b> (0.78–0.83)	<.001
	Коронарная ангиография	6385	<b>0.84</b> (0.79–0.89)	<.001
Реваскуляризация во время госпитализации	Без реваскуляризации	6431	<b>0.83</b> (0.81–0.85)	.11
	Реваскуляризация	3172	<b>0.85</b> (0.79–0.91)	<.001

# Проверка правильности оценки риска по шкале GRACE Канада, 12242 больных с ОКС, 06/1999 – 12/2007

Децили	Смертность действительная	Смертность, предсказанная по шкале GRACE
1	0.09%	0.29%
2	0.63%	0.52%
3	0.36%	0.75%
4	0.63%	1.02%
5	1.17%	1.38%
6	1.08%	1.86%
7	1.89%	2.6%
8	4.05%	3.88%
9	5.4%	6.58%
10	18.74%	19.4%

*Оценка по шкале GRACE несколько преувеличивает риск*

# Лечение ОКС без ↑ ST на исходной ЭКГ



Устранение стеноза  
(+ «пассивация» бляшки)  
безусловно  
целесообразно,  
но время вмешательства  
определяется риском  
осложнений.

# ОКСБПST - алгоритм действий ЕКО. Инвазивная стратегия (1 - ургентная)

Ургентная  
(срочная)  
<120 мин

- Непрерывающаяся или повторяющаяся стенокардия с изменениями ST ( $\geq 2$  мм), или глубокими отрицательными Т, или без них, устойчивая к антиангинальному лечению.
- Клинические симптомы сердечной недостаточности или прогрессирующая гемодинамическая нестабильность.
- Угрожающие жизни аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).

(1-C)

Т.е. в основном рекомендация базируется на «здоровом смысле»

# ОКСБПСТ - алгоритм действий ЕКО. Инвазивная стратегия (2 - ранняя)

- Повышенные уровни тропонинов.
- Динамические изменения ST или зубца T  
(с симптомами или без них).
- Сахарный диабет.
- Дисфункция почек (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/1.73 м<sup>2</sup>).
- Сниженная функция левого желудочка  
(фракция выброса  $<40\%$ ).
- Ранняя постинфарктная стенокардия.
- Перенесенный ранее инфаркт миокарда.
- ЧКВ в пределах 6 месяцев.
- Перенесенная ранее операция коронарного шунтирования.
- **Промежуточный/высокий риск по шкале GRACE.**

Ран-  
няя  
( $<72$   
час)

(1-A)

Показания к ранней инвазивной стратегии  
имеют высокие класс (1-А)  
и уровень убедительности обосновывающих данных,  
**НО ...**

преимущества ранней инвазивной стратегии  
по сравнению с избирательной инвазивной стратегией  
продемонстрированы не во всех рандомизированных испытаниях,  
и относятся к больным,  
у которых осуществлены инвазивные процедуры,  
а осуществляются они не у всех больных,  
у которых первоначально планировались,  
и у которых выполнена ранняя коронарная ангиография.

Анализ отдаленных результатов испытания ICTUS  
(Hirsch A et al for the ICTUS Investigators. *Eur Heart J* 2009; 30: 645)

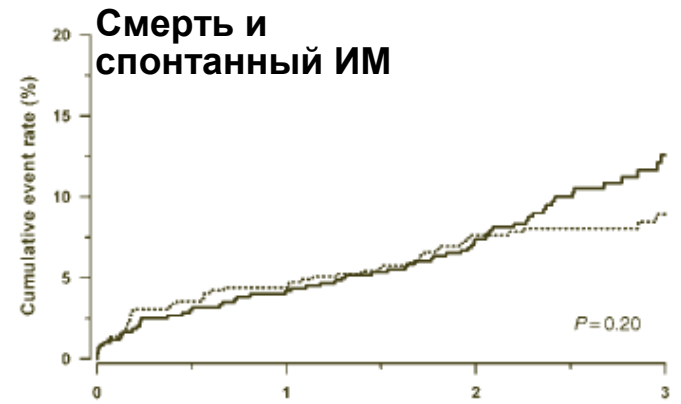
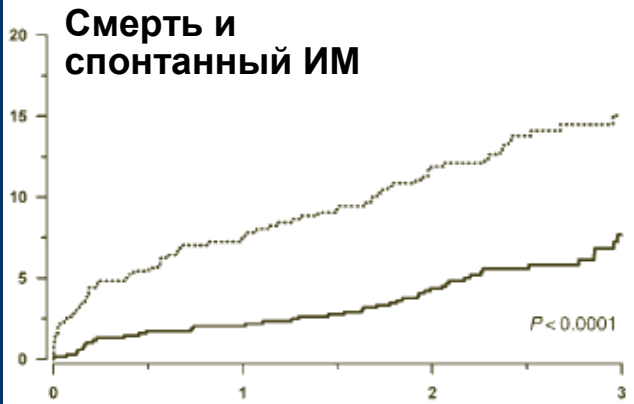
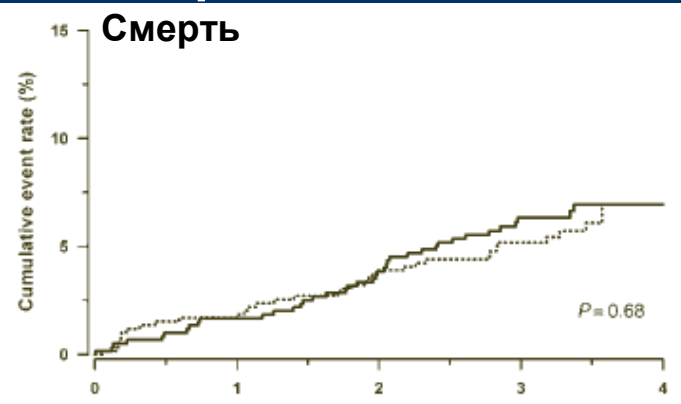
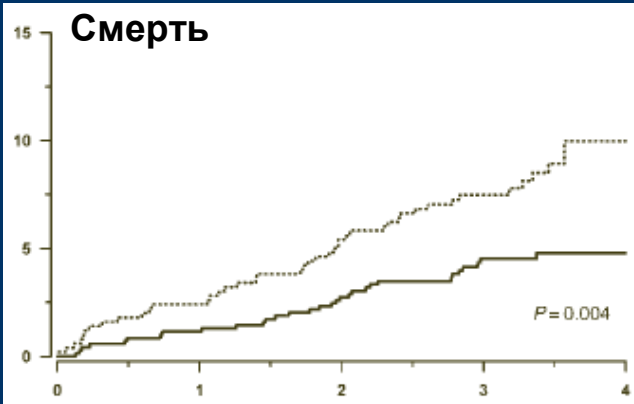


# ICTUS. Риск смерти за 4 года и смерти и ИМ за 3 года. Исходы при выполненной и невыполненной реваскуляризации или в зависимости от рандомизация к раннему или селективному инвазивному лечению

По выполненной  
реваскуляризации

По рандомизации  
к стратегии лечения

Кумулятивная частота событий (%)



Время после выписки, годы

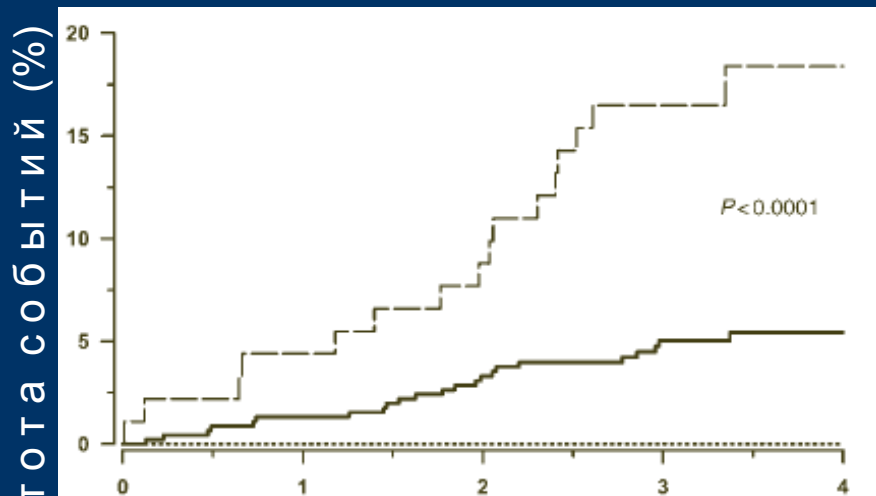
Время после выписки, годы

Рандомизированы  
к **ранней**  
инвазивной  
стратегии.  
—  
Реваскуляризация  
выполнена

Рандомизированы  
к **селективной**  
инвазивной  
стратегии  
.....  
Реваскуляризация  
**не** выполнена

# ICTUS. Риск смерти и смерти или ИМ после выписки среди больных ИМБПСТ, рандомизированных к раннему инвазивному лечению

Смерть

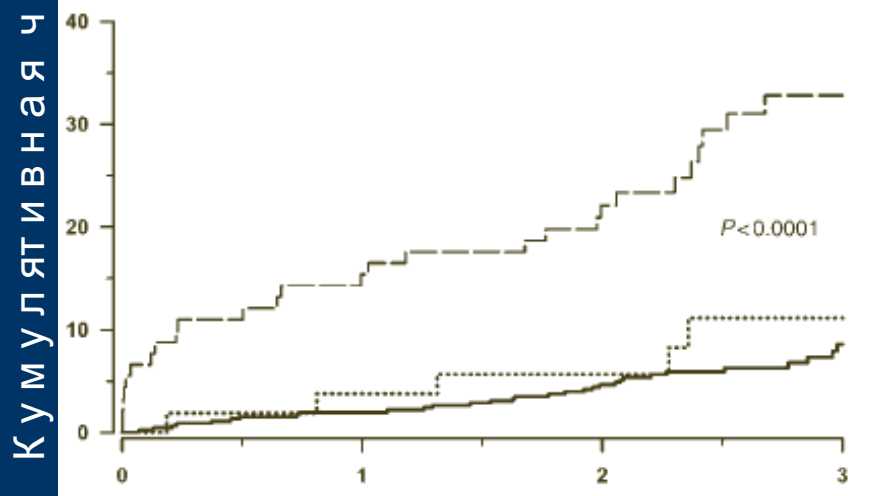


*Без реваскуляризации  
другие причины*

Реваскуляризация  
за госпитализацию

Без реваскуляризации, нет КБС

Смерть  
и  
спонтанный  
ИМ



*Без реваскуляризации  
другие причины*

Без реваскуляризации, нет КБС  
Реваскуляризация  
за госпитализацию

## Анализ отдаленных результатов испытания ICTUS

Наиболее неблагоприятны исходы у больных ОКС БПСТ, у которых выполнена ангиография, а инвазивная процедура (реваскуляризация) не осуществлена в связи с тяжестью поражения, состояния и т.д. т.е. из-за высокого риска осложнений.

**Раннему инвазивному вмешательству  
подвергаются больные ОКС  
с меньшим риском неблагоприятных событий.**

Очередное подтверждение – анализ исходных характеристик больных ОКС, подвергнутых ранним инвазивным вмешательствам, и у которых они применялись «поздно» или не применялись вообще

*Chan M et al. Circulation 2009; 119: 3110* →

# Характеристика больных ИМ без подъемов ST в зависимости от стратегии инвазивного лечения (1)

Реваскуляризация	Ранняя (n=1351)	Поздняя*/Нет (n=1062)	P
Возраст, г	62 (53–72)	68 (59–76)	<b>&lt;0.001</b>
Мужчин, %	66.8	62.2	<b>0.004</b>
Диабет, %	30.6	<b>42.4</b>	<b>&lt;0.001</b>
Предшествующий ИМ	16.7	<b>24.3</b>	<b>&lt;0.001</b>
Предшествующая сердечная недостаточность, %	14.8	<b>33.6</b>	<b>&lt;0.001</b>
Предшествующее ЧКВ, %	19.3	20.1	<b>&lt;0.001</b>
Предшествующее КШ, %	19.8	30.0	<b>&lt;0.001</b>
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	77.4 (61.4–92.6)	<b>66</b> (46.7–85.6)	<b>&lt;0.001</b>

\* ЧКВ/КШ >48 час, но ≤ 30 дней

## Характеристика больных ИМ без подъемов ST в зависимости от стратегии инвазивного лечения (2)

Реваскуляризация		Ранняя (n=1351)	Поздняя*/Нет (n=1062)	P
Стеноз ствола левой коронарной артерии		15.3	<b>32.4</b>	<0.001
Поражено сосудов, n	1	41.7	<b>18.9</b>	<0.001
	2	29.0	<b>20.1</b>	
	3	29.3	<b>61.0</b>	
Индекс КБС Duke		43 (31–71)	<b>77</b> (52–91)	<0.001
ФВЛЖ, %		55.2 (44.4–62.8)	47.8 (34.6–58.9)	<0.001
Реваскуляризация за 30 сут, %		<b>100</b>	32.4	<0.001

\* ЧКВ/КШ >48 час, но ≤ 30 дней

TIMACS – «свежее сравнение  
ранней и отсроченной (более избирательной ?)  
инвазивной стратегии при ОКС БПСТ  
с высокой долей  
действительно выполненных вмешательств (ЧКВ и КШ)  
при обеих стратегиях,  
и действительно ранними вмешательствами  
при «ранней» инвазивной стратегии.

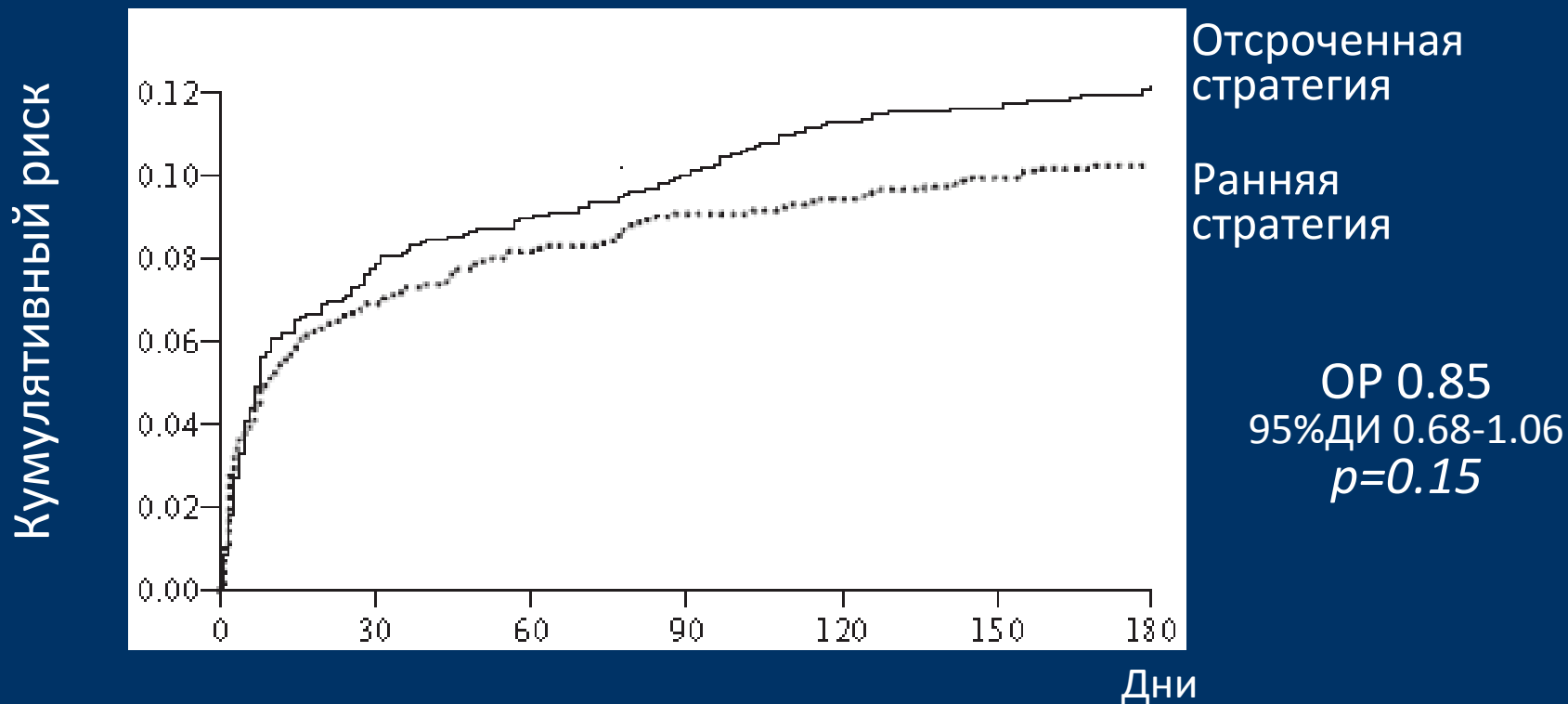
*Mehta SR et al for the TIMACS Investigators. N Engl J Med 2009;360:2165*



# TIMACS. Сравнение раннего и отсроченного инвазивного вмешательства при ОКС БПСТ (НС и ИМ БПСТ)

Вмешательства после рандомизации	Раннее вмешательство (N = 1593)	Отсроченное вмешательство (N = 1438)	p
Коронарная ангиография (%)	<b>97.6%</b>	<b>95.7%</b>	0.003
Медиана времени (час)	<b>14</b>	50	<0.001
Межквартильный интервал (час)	3–21	41– 81	
<b>ЧКВ (%)</b>	<b>59.6%</b>	<b>55.1%</b>	0.01
Медиана времени (час)	<b>16</b>	<b>52</b>	<0.001
Межквартильный интервал (час)	3–23	41–101	
Операция КШ (%)	<b>14.8%</b>	<b>13.6%</b>	0.56
Медиана времени (час)	<b>7.7</b>	10.8	<0.001
Межквартильный интервал (час)	4.7–17.4	6.7–19.8	

# TIMACS. Риск первичного исхода (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) за 6 месяцев



# TIMACS

Весь положительный эффект – за счет больных высокого риска

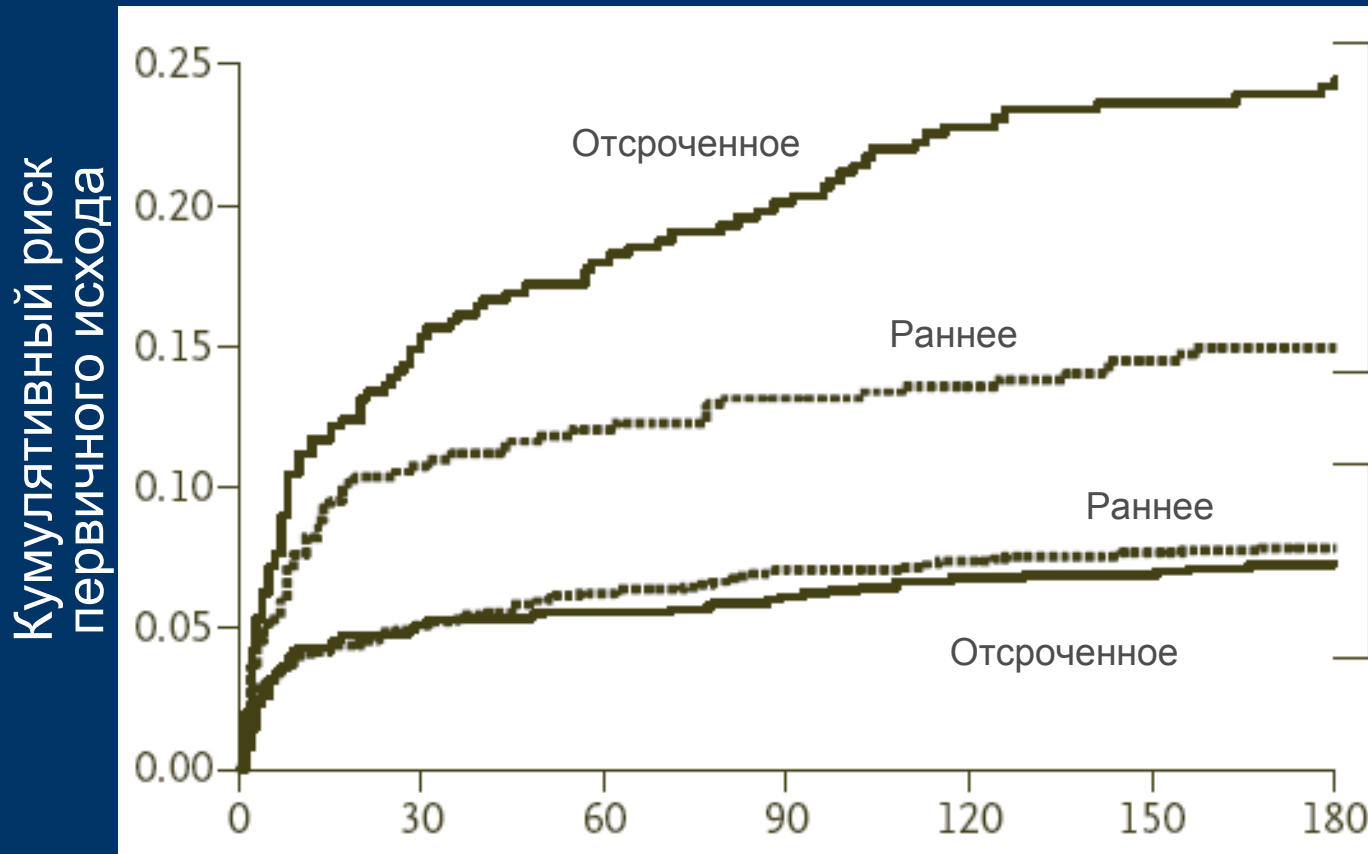


*Mehta SR et al for the TIMACS Investigators. N Engl J Med 2009;360:2165*

# TIMACS. ОР для вторичного исхода (смерть, ИМ, рефрактерная ишемия) в заранее определенных подгруппах



# TIMACS. Первичный исход (смерть, ИМ, или инсульт) в зависимости от оценки риска по шкале GRACE



Высокий риск  
GRACE >140

ОР 0.65  
95% ДИ 0.48-0.88  
 $p = 0.005$

Низкий-  
промежуточный  
риск

# TIMACS - заключение

Early intervention did not differ greatly from delayed intervention in preventing the primary outcome, but it did reduce the rate of the composite secondary outcome of death, myocardial infarction, or refractory ischemia and was superior to delayed intervention in high-risk patients.

Раннее вмешательство не отличалось существенно от отсроченного вмешательства по предупреждению первичного исхода, но уменьшило частоту возникновения вторичной составной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, или рефрактерная ишемия) **и превосходило отсроченное вмешательство у больных высокого риска.**

## ОКСБПСТ - алгоритм действий.

### Инвазивная стратегия (3 – нет или избирательная)

<b>Нет/ избира- тельная</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Нет повторов боли в грудной клетке.</li><li>• Нет признаков сердечной недостаточности.</li><li>• Нет новых изменений ЭКГ (при поступлении и через 6-12 час).</li><li>• <b>Нет повышения тропонинов</b> (при поступлении и через 6-12 час).</li></ul>
-------------------------------------	--

**Но чаще основание для «избирательной» инвазивной стратегии - отсутствие возможности для инвазивного обследования и лечения**

# Антитромботическое лечение (сопутствующее инвазивному, единственное)

Факты из недавних крупных рандомизированных испытаний и регистра ОКС Европейского Кардиологического Общества

В TIMACS – инвазивная стратегия.

Сравнительно редко, но есть «двойная» нагрузочная доза клопидогреля.

Преобладает НМГ,

но част фондапаринукс, несмотря на инвазивную стратегию.

В регистре ЕКО (более реальная практика) фондапаринукса почти нет.

В PLATO (инвазивная стратегия)

Одинаково часты нефракционированный гепарин и НМГ,

почти нет фондапаринукса.

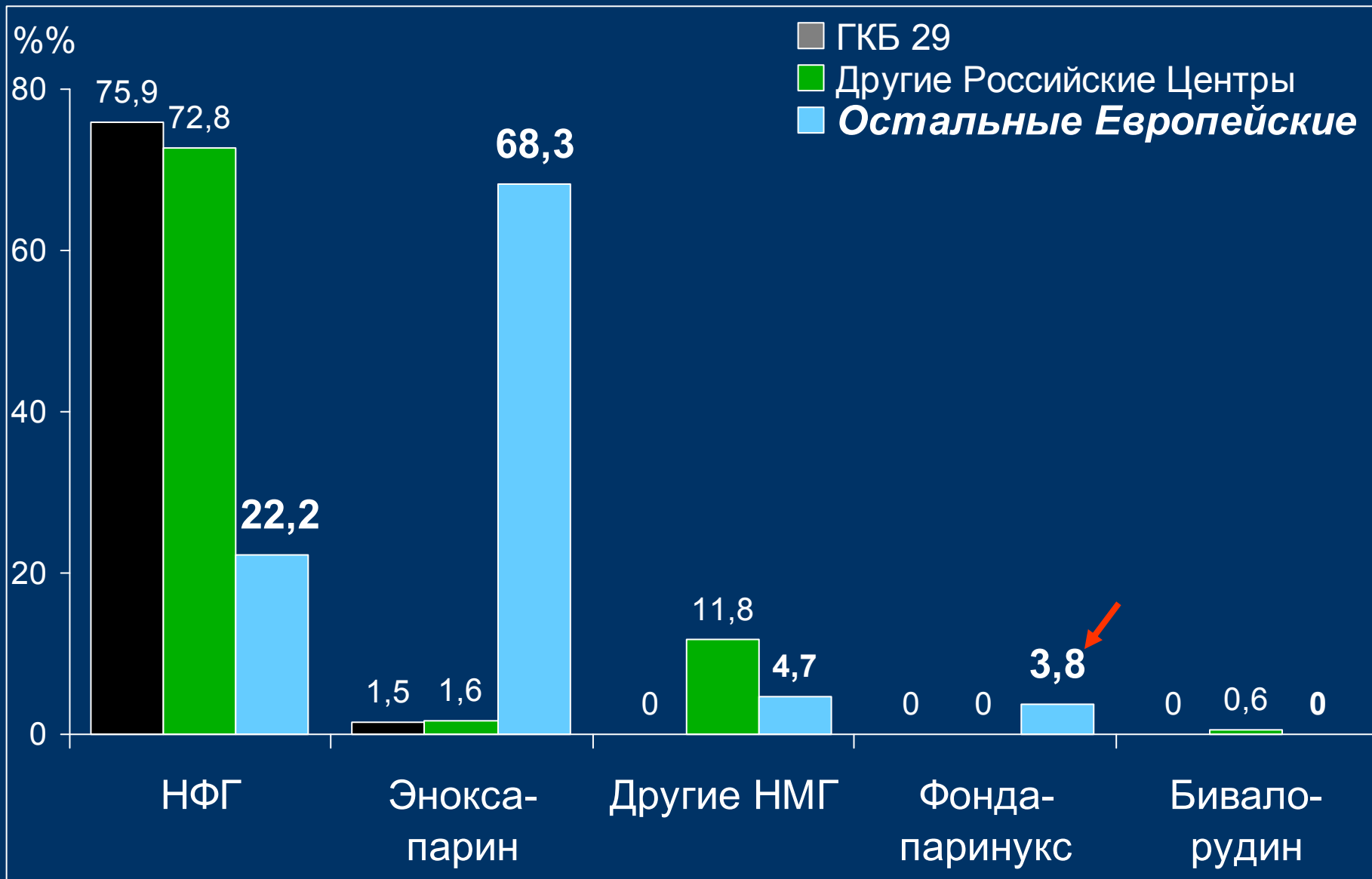
Сравнительно часта (14-19.5%) высокая нагрузочная доза клопидогреля



# TIMACS. ОКС БПСТ

Вмешательство	Раннее (N = 1593)	Отсроченное (N = 1438)	p
Лекарства во время госпитализации (%)			
Аспирин	98.0	98.1	0.90
Тиенопиридин	87.2	86.7	0.66
<b><i>Клопидогрель</i></b>			
Нагрузочная доза перед ЧКВ 300 мг	81.0	85.7	<0.001
Нагрузочная доза перед ЧКВ <b>600 мг</b>	<b>9.8</b>	<b>6.9</b>	0.009
Ингибитор ГП IIb/IIIa	23.2	22.4	0.61
<b><i>Антикоагулянт†</i></b>	97.0	97.0	1.00
Нефракционированный гепарин	24.6	24.7	0.97
<b>Низкомолекулярный гепарин</b>	<b>64.6</b>	<b>63.9</b>	0.70
<b>Фондапаринукс</b>	<b>41.3</b>	<b>41.8</b>	0.81
Бивалорудин	0.4	0.5	0.85

# Европейский регистр острых коронарных синдромов ОКС БПСТ. Антикоагулянты во время госпитализации.



## PLATO. Сопутствующее лечение

	Тикагрелор	Клопидогрель	p
Антитромботическое лечение в период госпитализации - n. (%)			
Аспирин			
До рандомизации	8827 (94.6)	8755 (94.2)	0.31
После рандомизации	9092 (97.4)	9056 (97.5)	0.85
<i>Нефракционированный гепарин</i>	5304 ( <b>56.8</b> )	5233 ( <b>56.3</b> )	0.49
<i>Низкомолекулярный гепарин</i>	4813 ( <b>51.6</b> )	4706 ( <b>50.7</b> )	0.21
<i>Фондапаринукс</i>	251 ( <b>2.7</b> )	246 ( <b>2.6</b> )	0.89
Бивалорудин	188 (2.0)	183 (2.0)	0.83
Ингибитор гликопротеинов IIb/IIIa	2468 ( <b>26.4</b> )	2487 ( <b>26.8</b> )	0.62

## PLATO. Сопутствующее лечение

	Тикагрелор	Клопидогрель	p
<b>Клопидогрель.</b> Доза (как изучаемое лекарство или нет) ≤ 24 ч госпитализации — п. (%)			0.65
Без нагрузочной дозы или информация отсутствует	4937 (52.9)	94 (1.0)	
300–375 мг	1921 (20.6)	5528 (59.5)	
<b>600–675 мг</b>	<b>1282 (13.7)</b>	<b>1822 (19.6)</b>	
Другая доза	697 (7.5)	1339 (14.4)	
Та же доза, что и до индексного события§	496 (5.3)	508 (5.5)	
	Тикагрелор	Клопидогрель	p
<b>Ингибиторы протонного насоса</b>	<b>4233 (45.4)</b>	<b>4128 (44.4)</b>	

# Тиенопиридины и ингибиторы протонного насоса (ИПН)

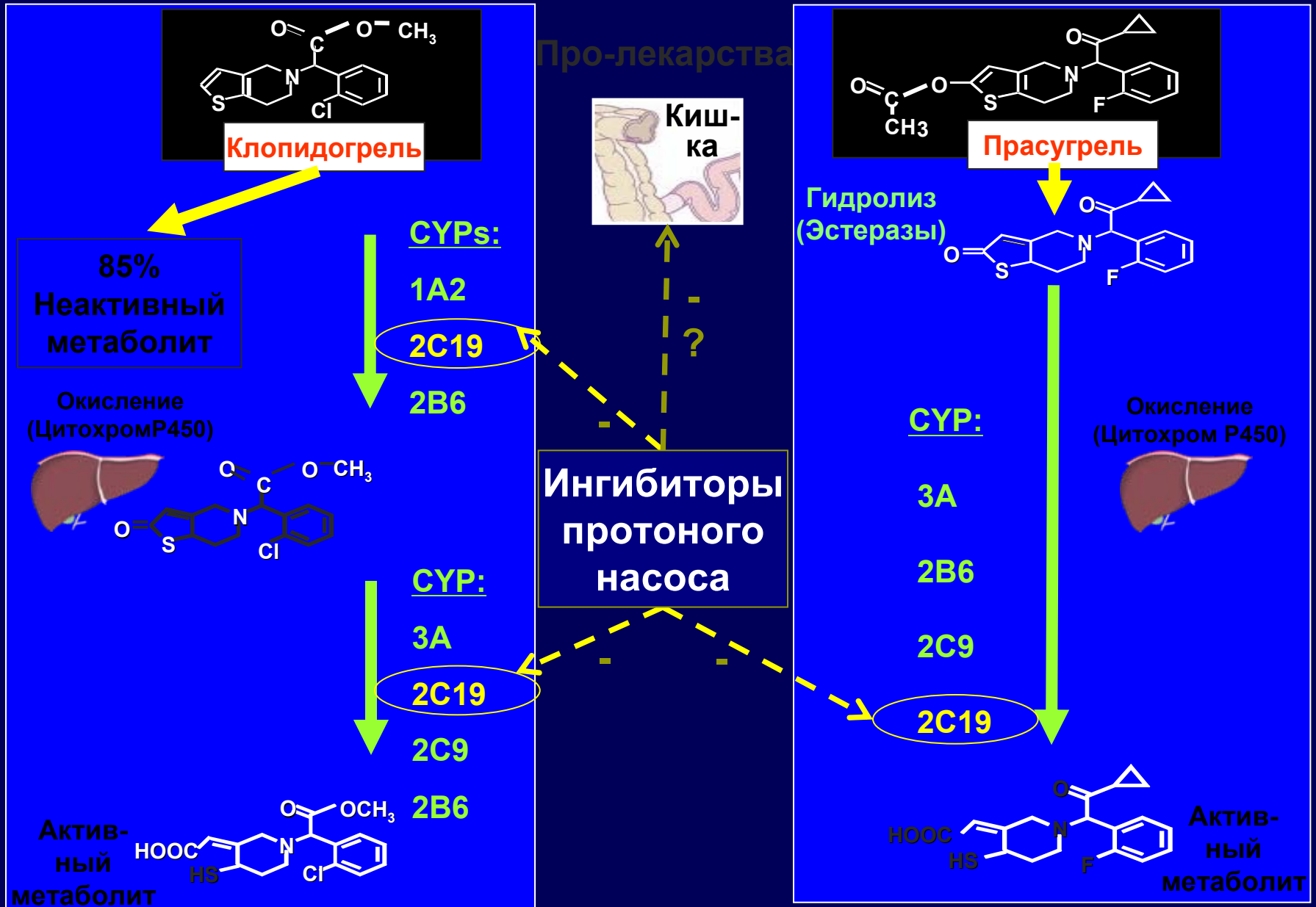
В недавно законченном PLATO (сравнение клопидогреля и другого ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тикагрелора) довольно велика частота применения ингибиторов протонного насоса (ИПН).

И это несмотря на накапливавшиеся в последнее время данные о возможном неблагоприятном взаимодействии тиенопиридинов\* и ИПН.

\* Относится как клопидогрелю, так и прасугрелю.

Об испытании TRITON, в котором у больных ОКС прасугрель превзошел клопидогрель по эффективности, но уступил ему по безопасности упоминалось год назад в сообщении «ОКСБПST – 2008».

# Тиенопиридины: Образование активных метаболитов



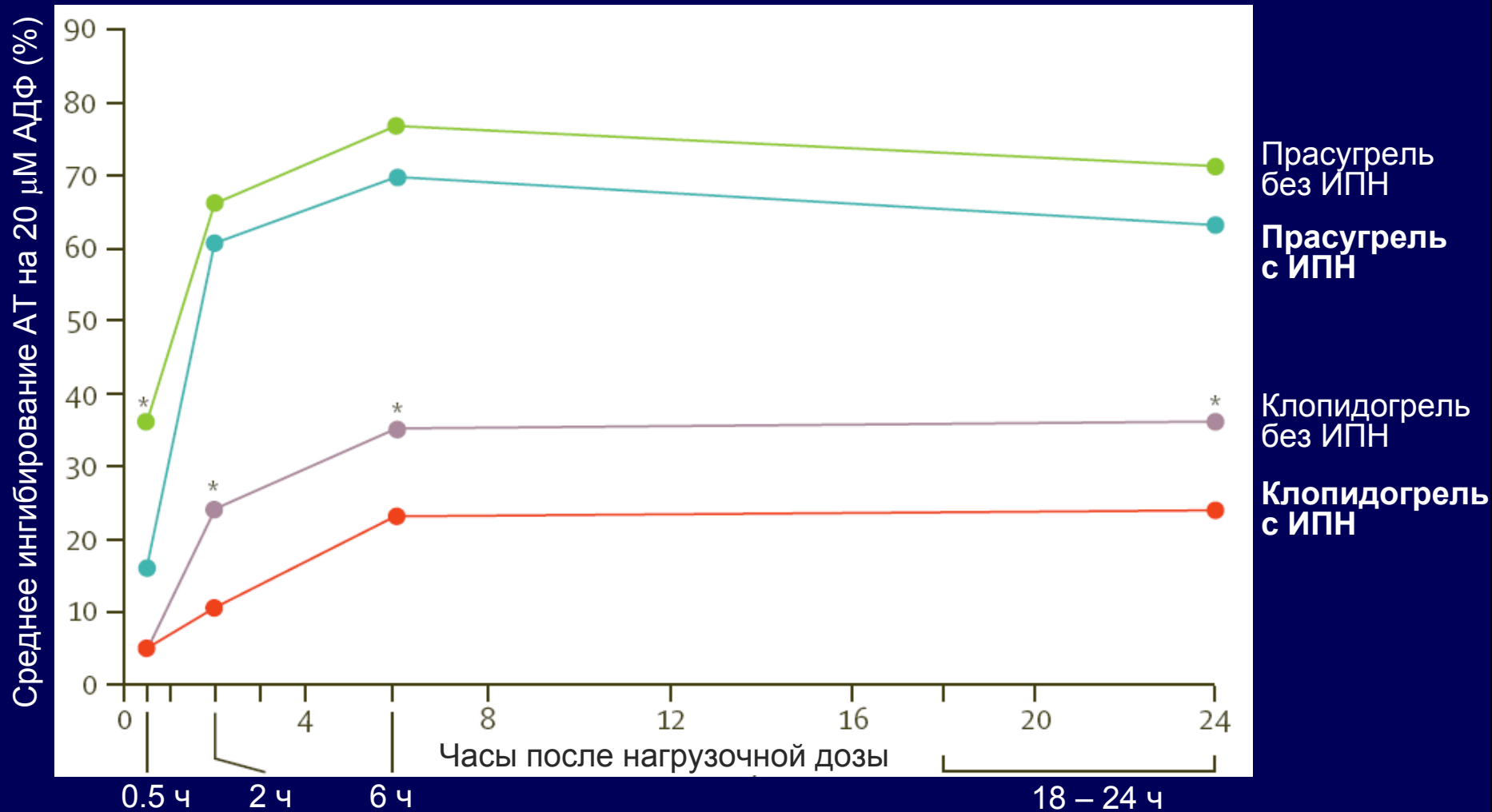
## О взаимодействии тиенопиридинов и ИПН по результатам анализа данных испытаний PRINCIPLE и TRITON

Сравнение лабораторной оценки функции тромбоцитов (степень ингибирования тромбоцитов) (PRINCIPLE ) и частоты возникновения неблагоприятных клинических событий (TRITON) у больных ОКС, получавших клопидогрель или прасугрель, в зависимости от одновременного применения ИПН.

Обнаружено расхождение между результатами лабораторной оценки (степень ингибирования реакции тромбоцитов на АДФ) была меньше у принимавших ИПН среди рандомизированных как к клопидогрелю, так и прасугрелю. Однако частоты клинических событий не зависели от одновременного применения ИПН.

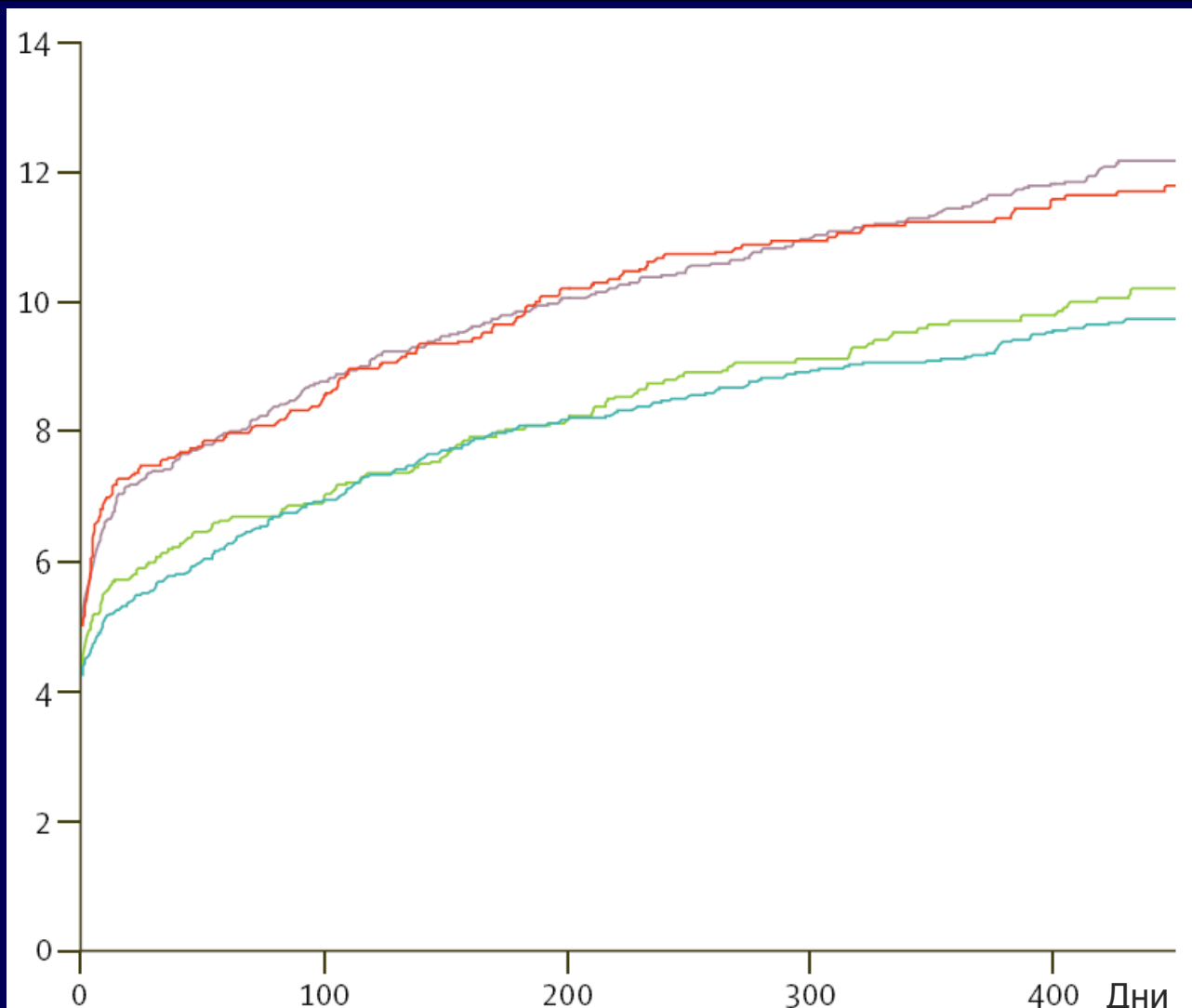


# Среднее ингибирование агрегации тромбоцитов



# Сердечнососудистая смерть, инфаркт миокарда, или инсульт в зависимости от применения ИПН совместно с клопидогрелем или прасугрелем

СС смерть, ИМ, или инсульт (%)



Клопидогрель без ИПН  
Клопидогрель с ИПН  
Прасугрель с ИПН  
Прасугрель без ИПН

## О взаимодействии тиенопиридинов и ИПН

«Является ли взаимодействие ИПН и тиенопиридинов фактом или домыслом (необоснованным предположением)?

Оно является фактом как феномен фармакодинамики.

**Что касается клинических исходов, это взаимодействие остается необоснованным предположением в отношении большинства больных с профилем риска, таким же или близким к профилю риска пациентов, включенных в TRITON-TIMI38».**

*"So is the interaction of PPIs with thienopyridines fact or fiction? This interaction is a fact in terms of pharmacodynamics. For clinical outcomes, this interaction seems to be a fiction for most patients with a risk profile similar to that of patients enrolled in the TRITON-TIMI 38 trial".*

D.Sibbing, A.Kastrati

Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction.

*Lancet 2009; published online Sep 1, 2009.*

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

**Увеличение дозы клопидогреля**

Индивидуализация дозирования клопидогреля

Другие препараты

Другие пути ингибирования

# CURRENT. Замысел испытания и его осуществление

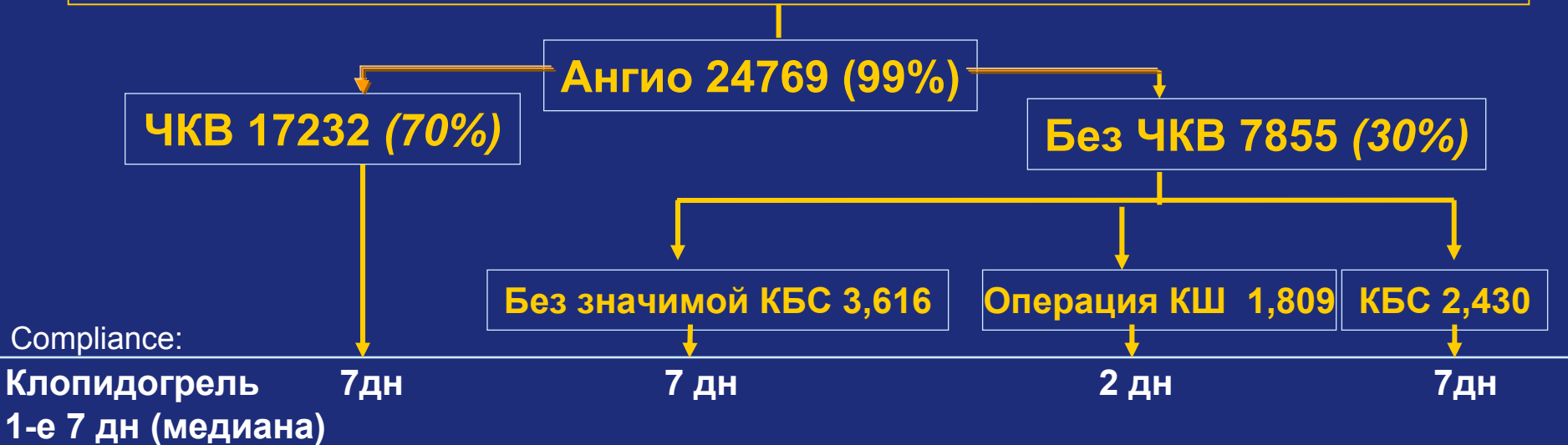
**25087 больных ОКС (НС/ИМБПСТ 70.8%, ИМПСТ 29.2%)**

Планируемое раннее (<24 ч) инвазивное ведение с **намерением выполнить ЧКВ**  
Ишемические ЭКГ Δ (80.8%) или ↑сердечные биомаркеры (42%)

Рандомизировано к получению (2 X 2 факториально):

Клопидогрель: двойная доза (**600 мг** затем x 7 дн 75 мг/сут)  
vs стандартная доза (**300 мг** затем 75 мг/сут)

Аспирин: высокая доза (**300-325 мг/сут**) vs низкая доза (**75-100 мг/сут**)



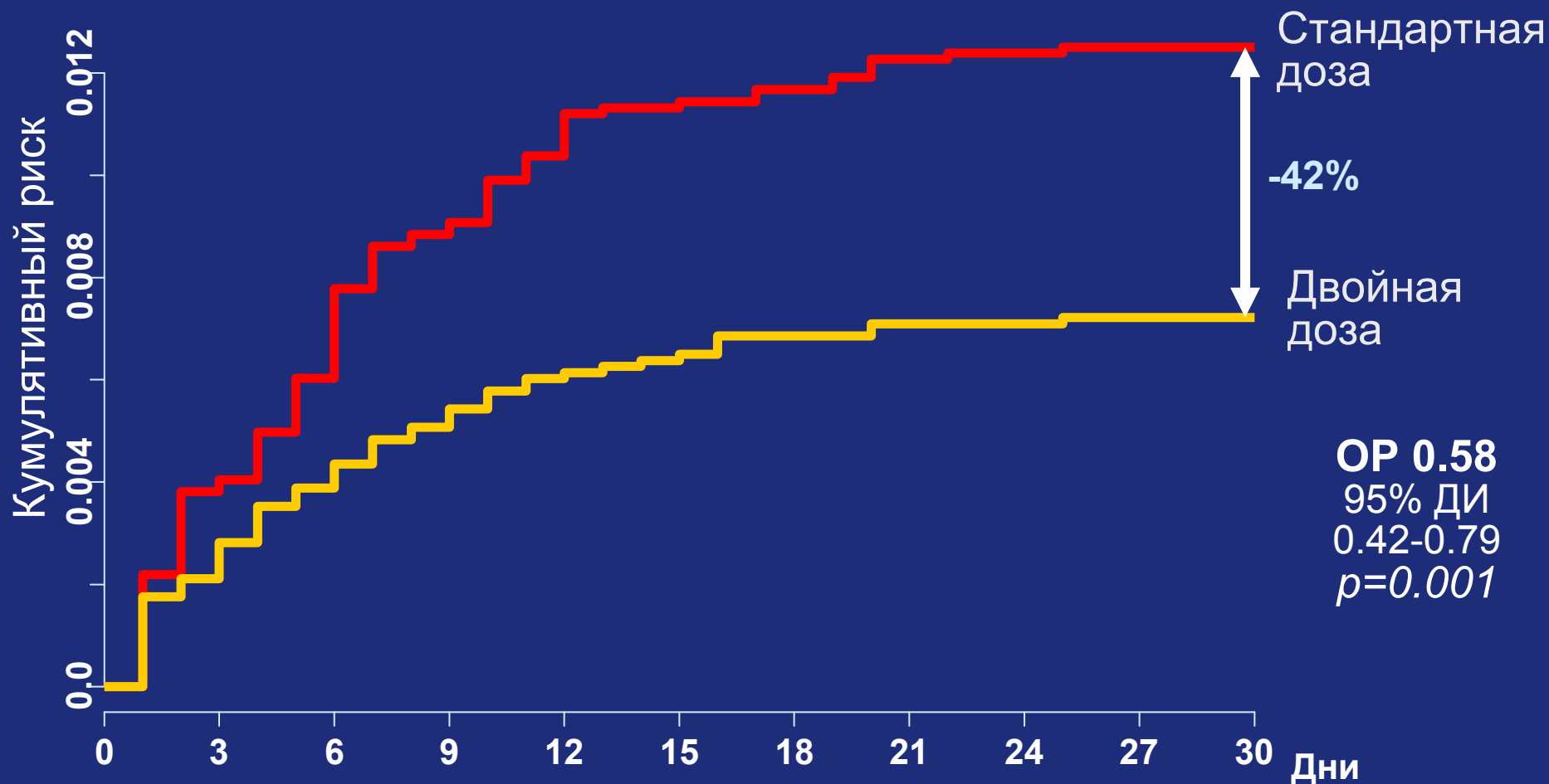
**Эффективность:** СС смерть, ИМ или инсульт за 30 сут. Тромбоз стента за 30 сут.

**Безопасность:** кровотечения по CURRENT- крупные/тяжелые TIMI - крупные).

**Основные («ключевые» подгруппы: ЧКВ, без ЧКВ**

Полное наблюдение - 99.8%

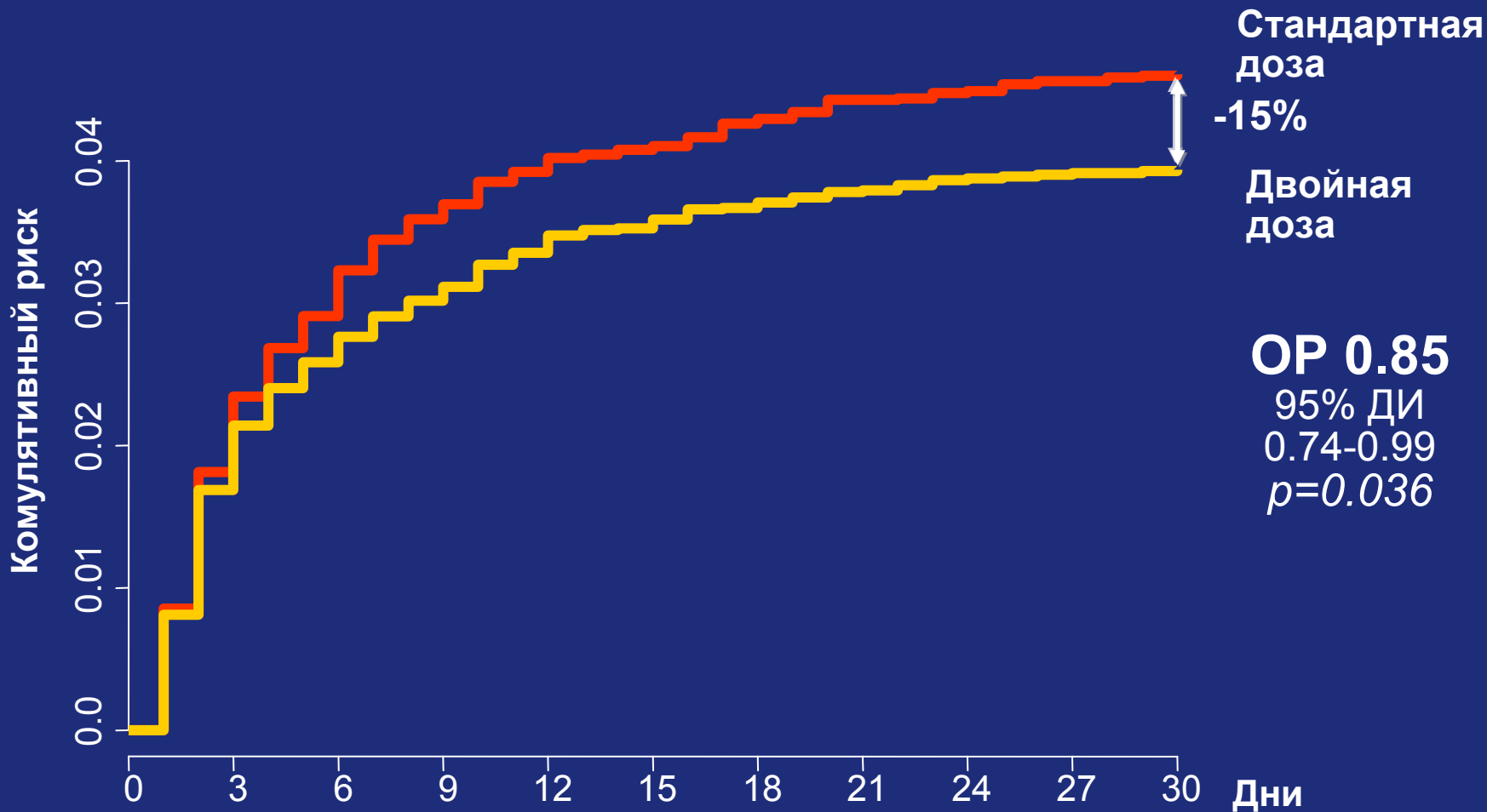
# Определенный тромбоз стента (ангиографически) в зависимости от дозы клопидогреля



# Клопидогрель: удвоенная и стандартная доза дозы

## Первичный исход: больные, подвергнутые ЧКВ

### Сердечнососудистая смерть, ИМ или инсульт



## Заключение CURRENT. Сравнение доз клопидогреля

Удвоение дозы клопидогреля достоверно уменьшило частоту тромбоза стентов и основных сердечнососудистых событий (сердечнососудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) у подвергнутых ЧКВ.

**У больных, не подвергнутых ЧКВ**, удвоение дозы клопидогреля не сопровождалось достоверными отличиями от стандартной дозы (*70% этих больных или не имели значимой КБС или рано прекратили прием клопидогреля в связи с коронарным шунтированием*).

Отмечен умеренный избыток крупных кровотечений по определению CURRENT, но не было различий по крупным кровотечениям классификации TIMI, внутричерепным, фатальным, или связанным с КШ кровотечениям.

# CURRENT. Заключение по сравнению доз аспирина

**Не обнаружено достоверных различий  
в эффективности или возникновении кровотечений  
между дозами аспирина 300-325 мг и 75-100 мг/сут.**

*Mehta SR on behalf of the CURRENT Investigators, Congress ESC, 2009. Clinicaltrial.org*

*Примечание.* Относится к кратковременному применению - 30 дней,  
не может быть распространено на длительный прием.

# CURRENT. Клинические приложения

На каждую 1000 пациентов с ОКС, подвергаемых ЧКВ, использование удвоенной дозы клопидогреля в течение 7 суток вместо стандартной дозы предупредит 6 дополнительных инфарктов миокарда и 7 тромбозов стентов.

Это может сопровождаться 3 избыточными тяжелыми кровотечениями, но без увеличения числа фатальных, связанных с операциями КШ и крупных кровотечений по классификации TIMI.

Пациенты, не подвергаемые ЧКВ,  
должны продолжать использовать  
стандартный режим приема клопидогреля.

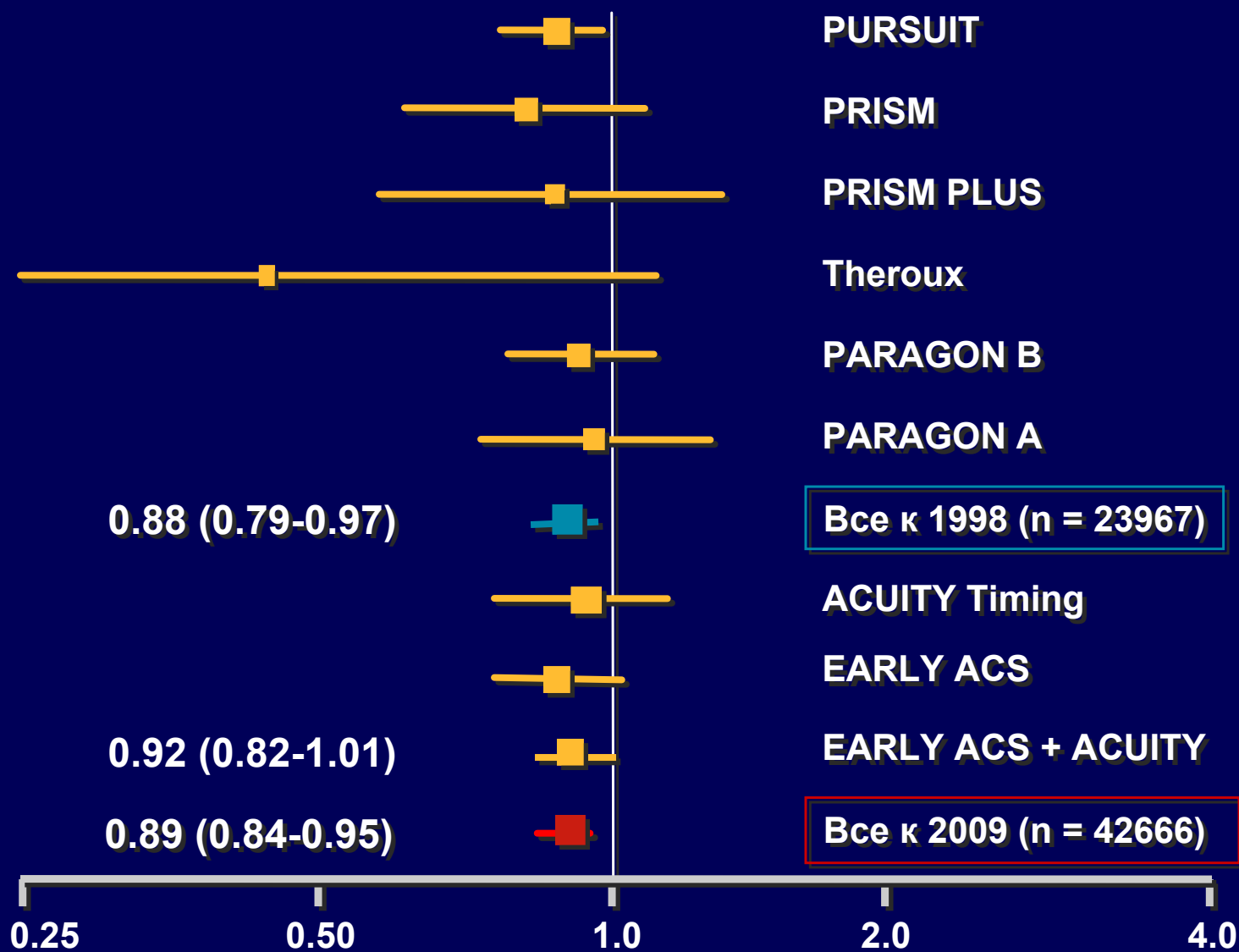
# Положение с ингибиторами ГПІІb/ІІІa при ОКС БПST

Абциксимаб – в связи с ЧКВ по показаниям (высокий риск ишемических осложнений – ИМБПST), учет риска кровотечений (ISAR-REACT-2, 2006).

Мелкомолекулярные – тирофибан, эптифибатид (?)



# Ингибирование ГП IIb/IIIa мелкомолекулярными препаратами при ОКС БПСТ (ОР\* для смерти или ИМ, 30сут)



\* По отношению к контролю

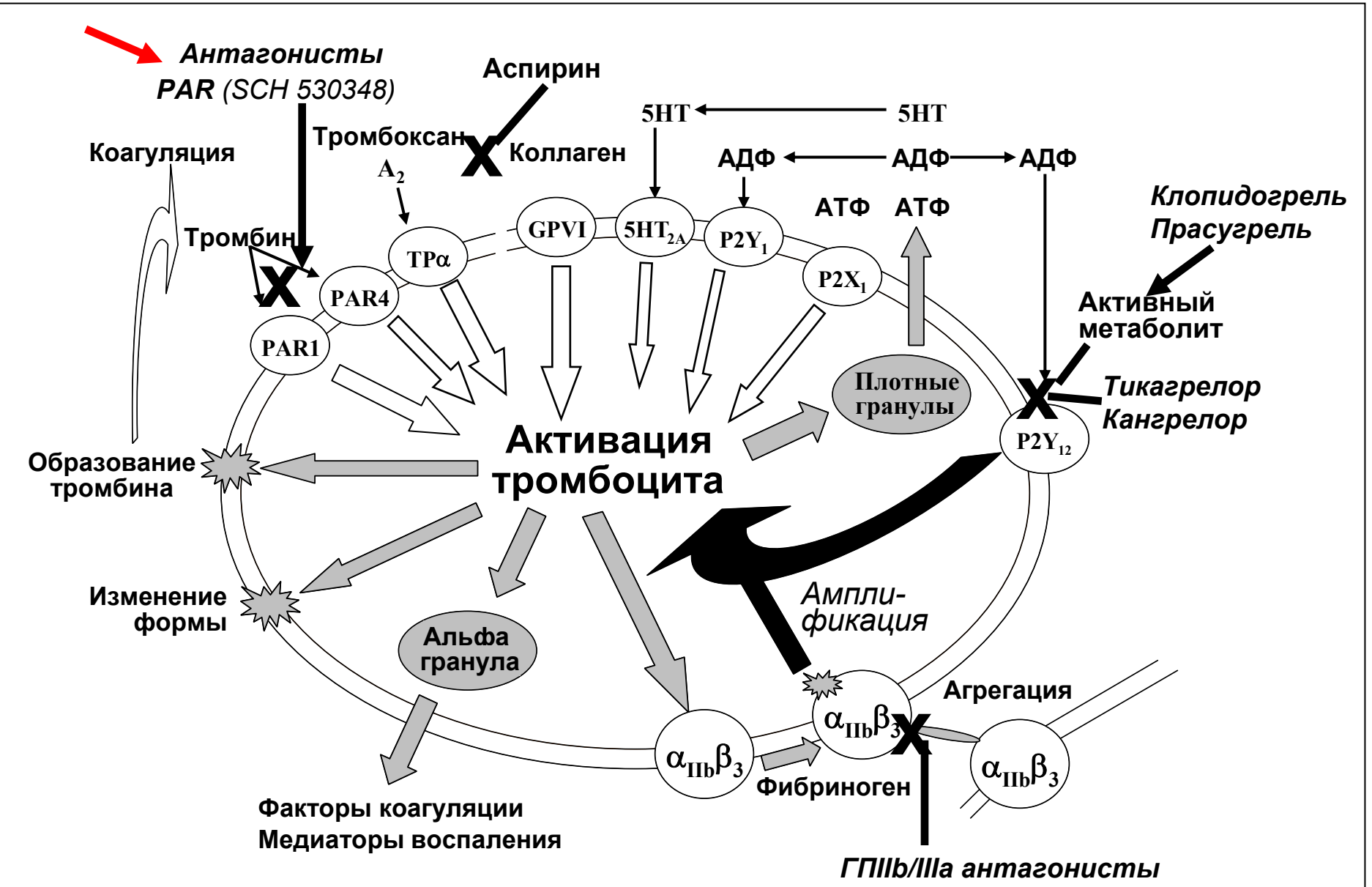
Newby LK, ACC 2009. [www.cardiosource.com](http://www.cardiosource.com)

## **Заключение по эптифибатида при ОКСБПСТ (EARLY-ACS), но очевидно может быть распространено на другие антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa**

Результаты EARLY ACS не поддерживают стратегию рутинного раннего использования эптифибатида у больных ОКСБПСТ высокого риска, у которых осуществляется инвазивная стратегия лечения.

Если могли бы быть идентифицированы подгруппы больных с высокой вероятностью пользы [от этих препаратов] и с низким риском кровотечений, то возможно было бы целесообразным рассмотреть раннее применение эптифибатида у селективных больных ОКСБПСТ высокого риска, у которых предполагается выполнить коронарную ангиографию.

# Антитромбоцитарные средства: настоящее и перспективы



Storey RF. Current Pharmaceutical Design 2006 (с добавлениями)

PAR-рецептор, активируемый протеазами

# Антагонист PAR-1

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

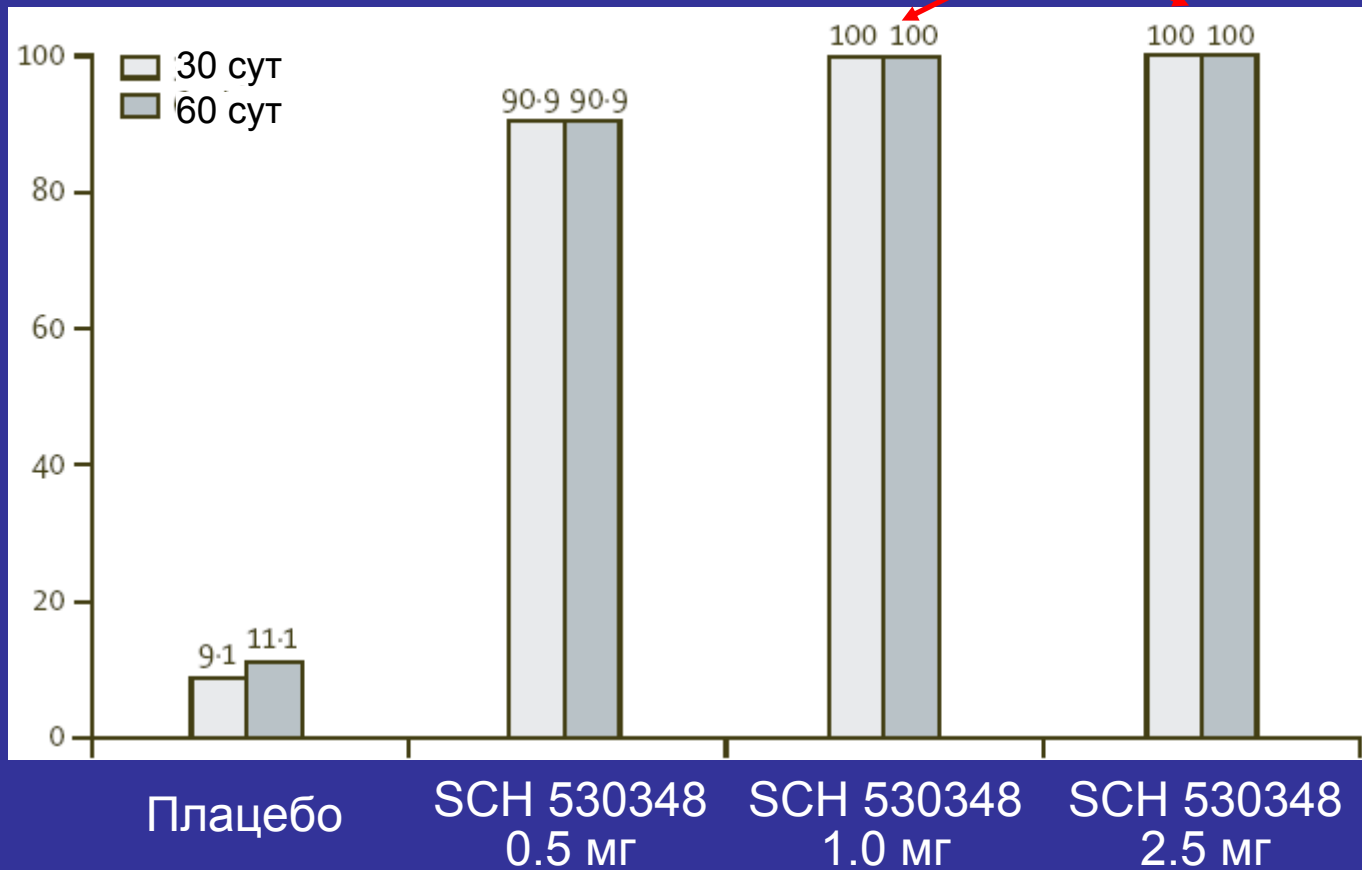
SCH 530348 мощный антагонист рецептора к тромбину PAR-1, блокирующий вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов без нарушения взаимодействия тромбина с фибриногеном – конечной фазы коагуляции.

257 пациентов распределены к плацебо или SCH 530348. →

Через 30 сут агрегация тромбоцитов подавлялась на 80% и более у всех больных без увеличения риска кровотечений →

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

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



# TRA\*CER - SCH 530348 при ОКСБПСТ

**SCH 530348: Эффективность/безопасность как дополнения к стандартному лечению больных ОКСБПСТ с высоким риском.**

Перспективное, рандомизированное  
двойное слепое многоцентровое испытание.

Сравнение со «стандартным лечением».

Планируемое n ~10000

Первичная составная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, повторная ишемия с регоспитализацией, и срочная («ургентная») коронарная реваскуляризация.

Основная составная вторичная конечная точка -  
сердечно-сосудистая смерть, ИМ, или инсульт.

Безопасность –  
сумма умеренных и тяжелых кровотечений по GUSTO,  
клинически значимые кровотечения по TIMI

Основная проблема при ОКС БПСТ –  
не госпитальные смертность и осложнения,  
а события (плохой прогноз) в последующее время.

Это становится особенно очевидным в свете успехов  
госпитального лечения.

Смертность в отдаленном периоде  
после ОИМ без подъемов ST выше,  
чем после ОИМ с подъемами ST



# Смертность после катетеризации сердца больных, перенесших ИМПСТ и ИМБПСТ

4606 больных с диагнозом ИМ

4387 больных с ИМ

219

критерии исключения  
(рак с метастазами,  
ВИЧ инфицированные,  
клапанные или  
врожденные пороки,  
неполные ангиограммы)

1974 ИМ с подъемами ST

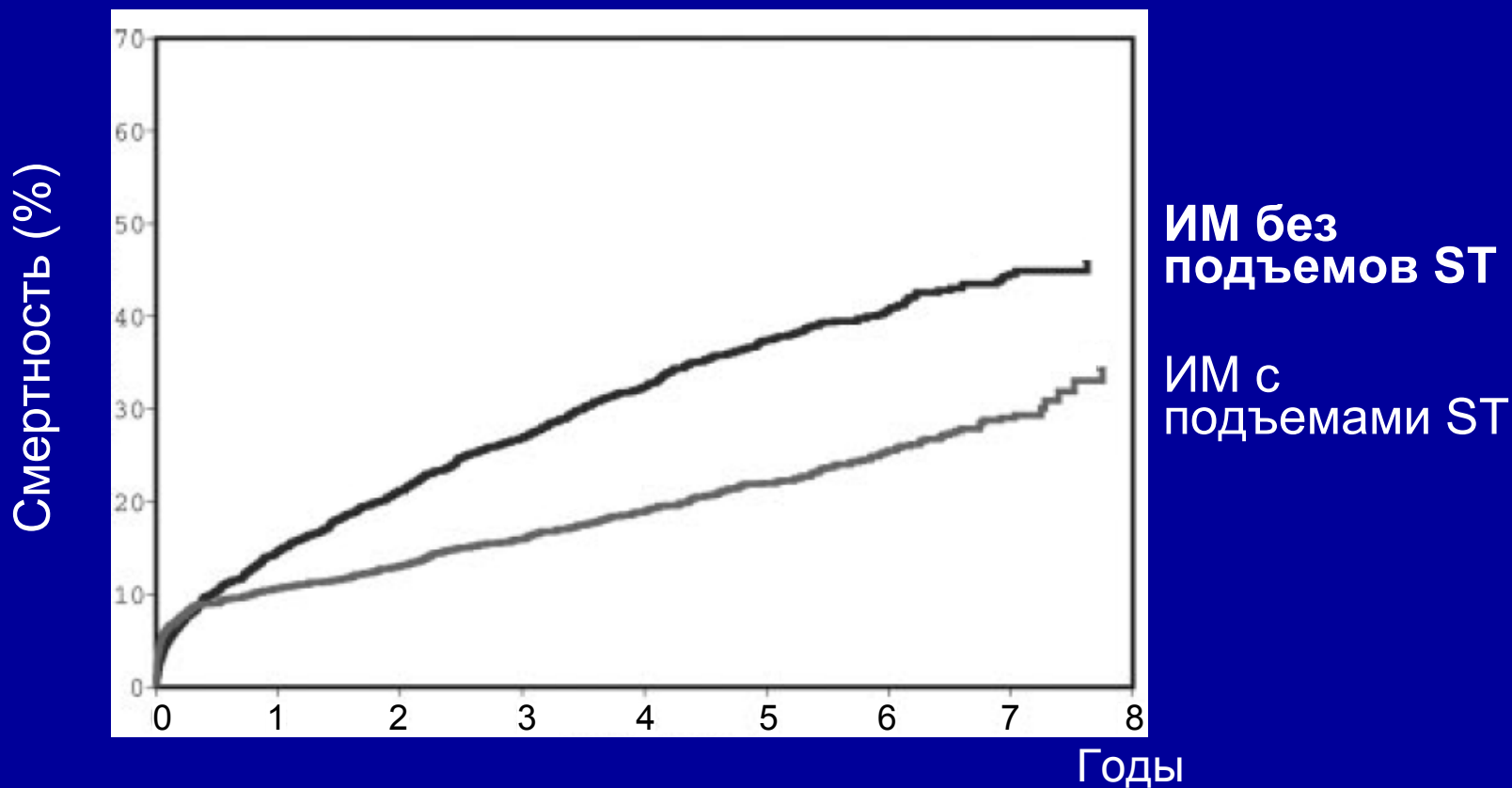
2413 ИМ без подъемов ST

Наблюдение 1951

Наблюдение 2399

До 8 лет

# Смертность после катетеризации сердца больных, перенесших ИМПСТ и ИМБПСТ



# Частота поздних событий высока, несмотря на современную длительную антитромбоцитарную терапию

PLATO – недавно доложенное (30/08/2009) и опубликованное сравнительное испытание эффективности и безопасности обратимого и непосредственно действующего ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов (рецепторов к АДФ) тикагрелора и клопидогреля.

Хотя включены и больные ОКС с подъемом ST (кандидаты на первичное ЧКВ), у большинства (62%) был ОКС БПST. Лечение было активным – у 61% ЧКВ во время госпитализации, все длительно получали или тикагрелор или клопидогрель.

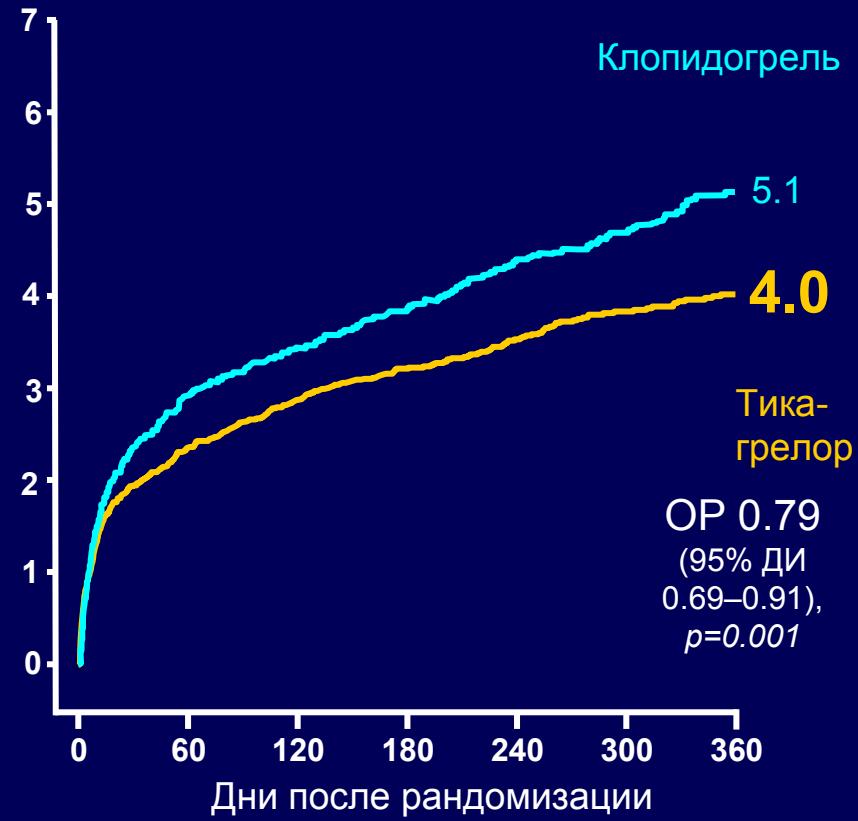
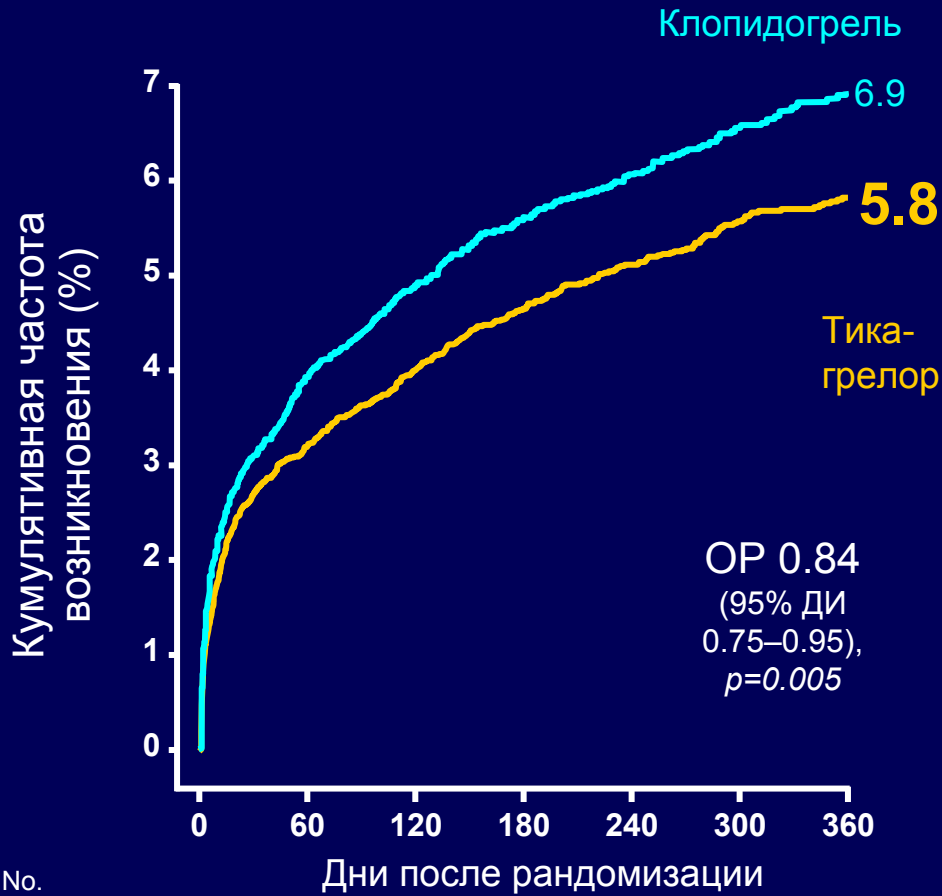
Тем не менее в обеих группах смертность и частота возникновения первичной конечной точки за 1 год были довольно высокими.



# PLATO. Вторичные конечные точки эффективности в разные промежутки времени

## Инфаркт миокарда

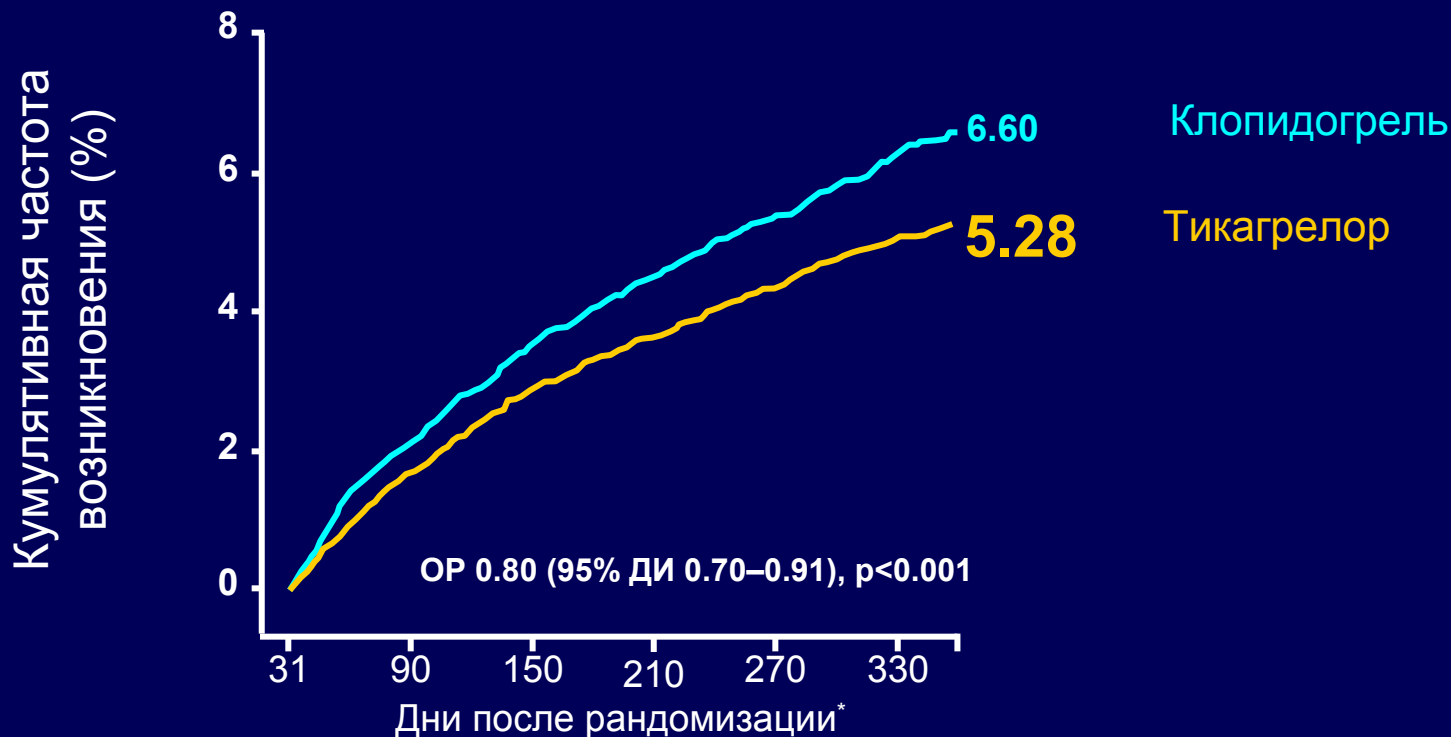
## Сердечно-сосудистая смерть



№.	0	60	120	180	240	300	360
Тикагрелор	9,333	8,678	8,520	8,279	6,796	5,210	4,191
Клопидогрель	9,291	8,560	8,405	8,177	6,703	5,136	4,109

9,333	8,294	8,822	8,626	7,119	5,482	4,419
9,291	8,865	8,780	8,589	7,079	5,441	4,364

# PLATO. Первичная конечная точка эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, или инсульт) после 30-го дня




№.	31	90	150	210	270	330
Тикагрелор	8,673	8,543	8,397	7,028	6,480	4,822
Клопидогрель	8,688	8,437	8,286	6,945	6,379	4,751

\*Excludes patients with any primary event during the first 30 days

## Частота поздних событий высока, несмотря на современную длительную антитромбоцитарную терапию

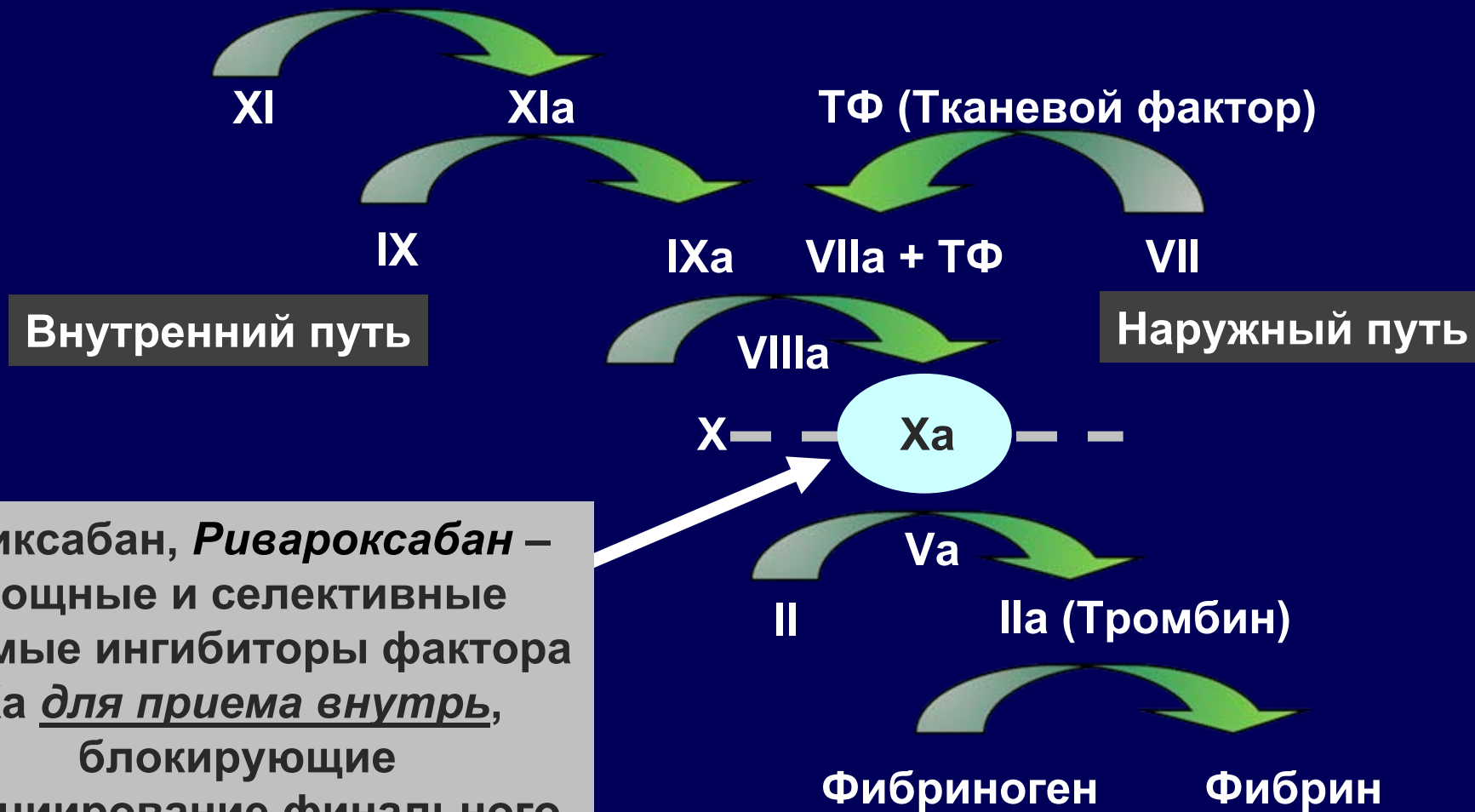
Существенное число неблагоприятных ишемических событий, происходящих при современном активном госпитальном и последующем лечении заставляет прежде всего искать, изучать, и внедрять новые антитромботические агенты.

Перспективным считается длительное применение ингибиторов активированного фактора X (Xa)

В 2008 году появились первые результаты изучения апиксабана, и уже после «ОКСБПST-2008» - ривароксабана (ATLAS) 

# Ингибиторы активированного фактора X

Каскад свертывания крови



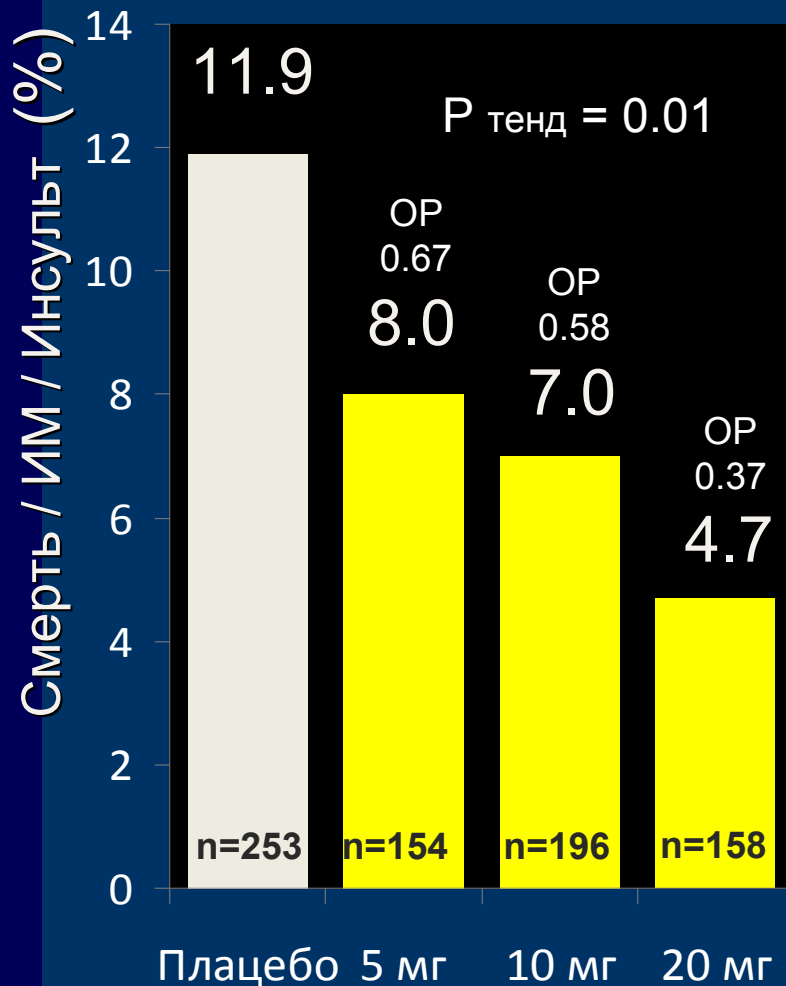
Апиксабан, *Ривароксабан* – мощные и селективные прямые ингибиторы фактора Xa для приема внутрь, блокирующие инициирование финального общего пути свертывания крови

# ATLAS. Конечные точки безопасности: TIMI крупные, TIMI мелкие, требующие внимания

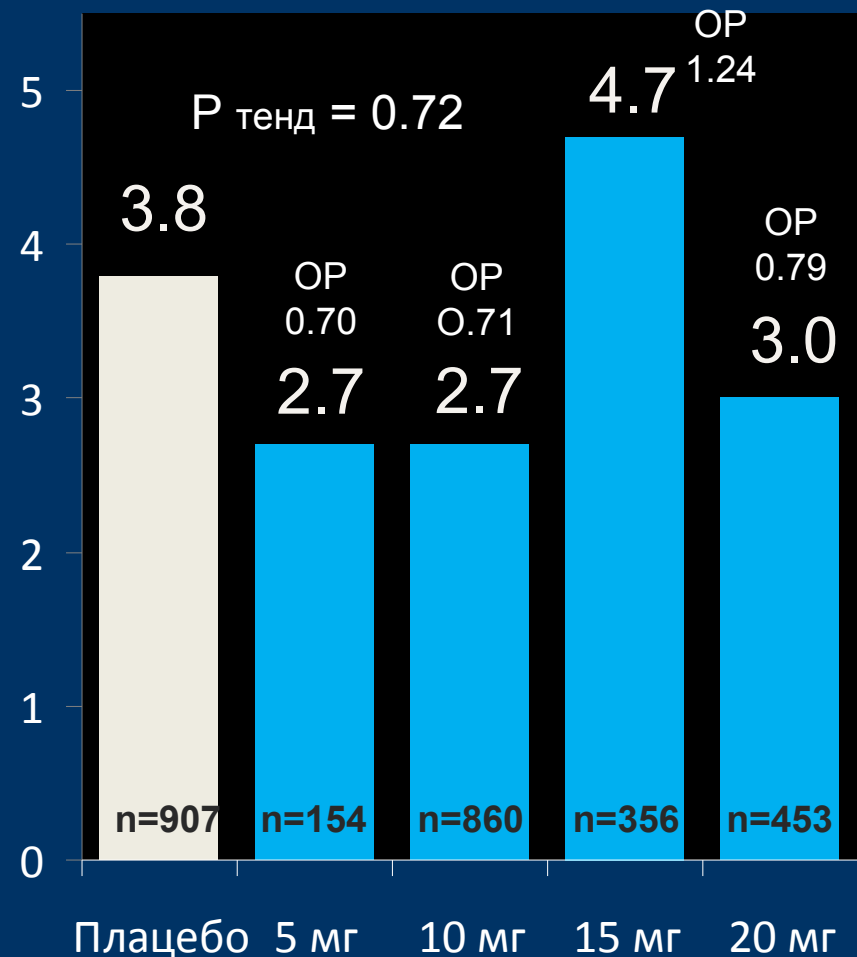


# ATLAS. Вторичная конечная точка эффективности Смерти/Инфаркты миокарда/Инсульты

## Только аспирин

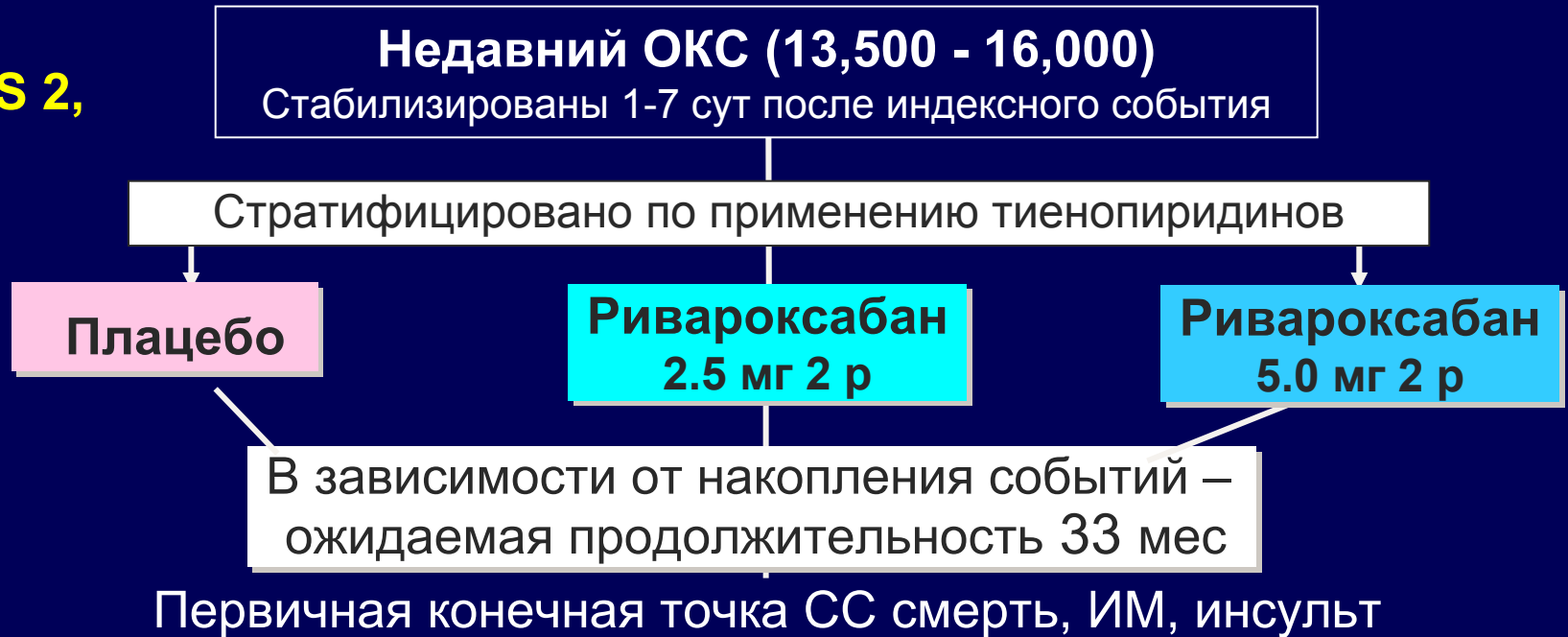


## Аспирин + Клопидогрель



# Испытания ингибиторов фактора Ха фазы III\*

**ATLAS 2,**



*Gibson CM, AHA 2008*

**APPRAISE 2,**

Практически то же, но с одной дозой аписабана 5 мг/2р.  
Стабильные больные после ОКС, n ~10800

Первичная конечная точка СС смерть, ИМ,  
ишемический инсульт

<http://clinicaltrials.gov>

## Заключение

Лечение острого коронарного синдрома БП ST развивается.  
Совершенствуются схемы применения существующих  
антитромбоцитарных средств.

На стадии внедрения новые антитромбоцитарные средства.

Перспектива – принципиально новые антитромботические  
лекарства для длительного, хронического применения.

На последнее – длительное лечение после ОКС БПST –  
сейчас направлены основные усилия.

Испытывается длительная противовоспалительная терапия  
с новыми механизмами действия (дараплатиб).

С другой стороны, существует схема лечения, сформулированная  
в руководстве Европейского кардиологического общества.

*Ее следует внедрять – это ближайшая и достойная задача.*

**И нужно лечить тех, кого нужно, а не тех кого удобнее и легче.**

См также [ [1](#) ], [ [2](#) ], [ [3](#) ], [ [4](#) ], [ [5](#) ]

Размещено на athero.ru 18/10/2009