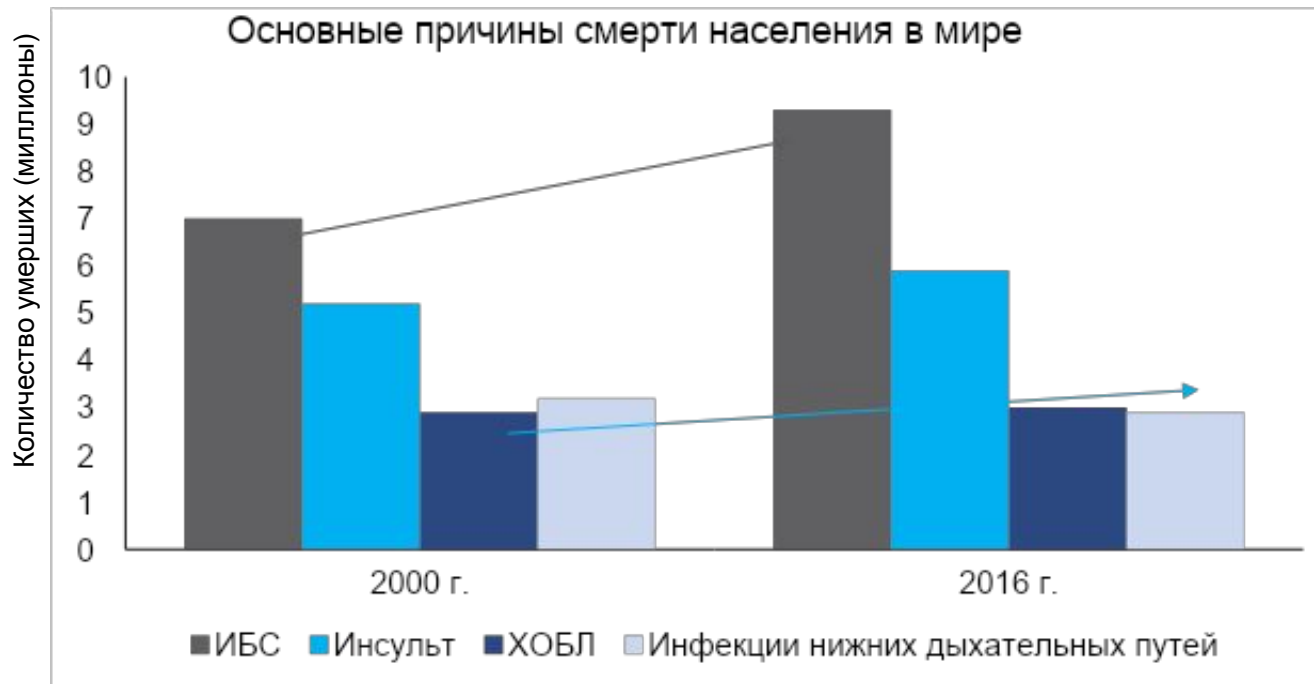


Пациенты с атеросклеротическими заболеваниями высокого риска ОНМК

Кому следует рассмотреть усиление
анти тромботической терапии?

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний* с 2000г. увеличивалась во всем мире, составив 15,2 млн в 2016 году

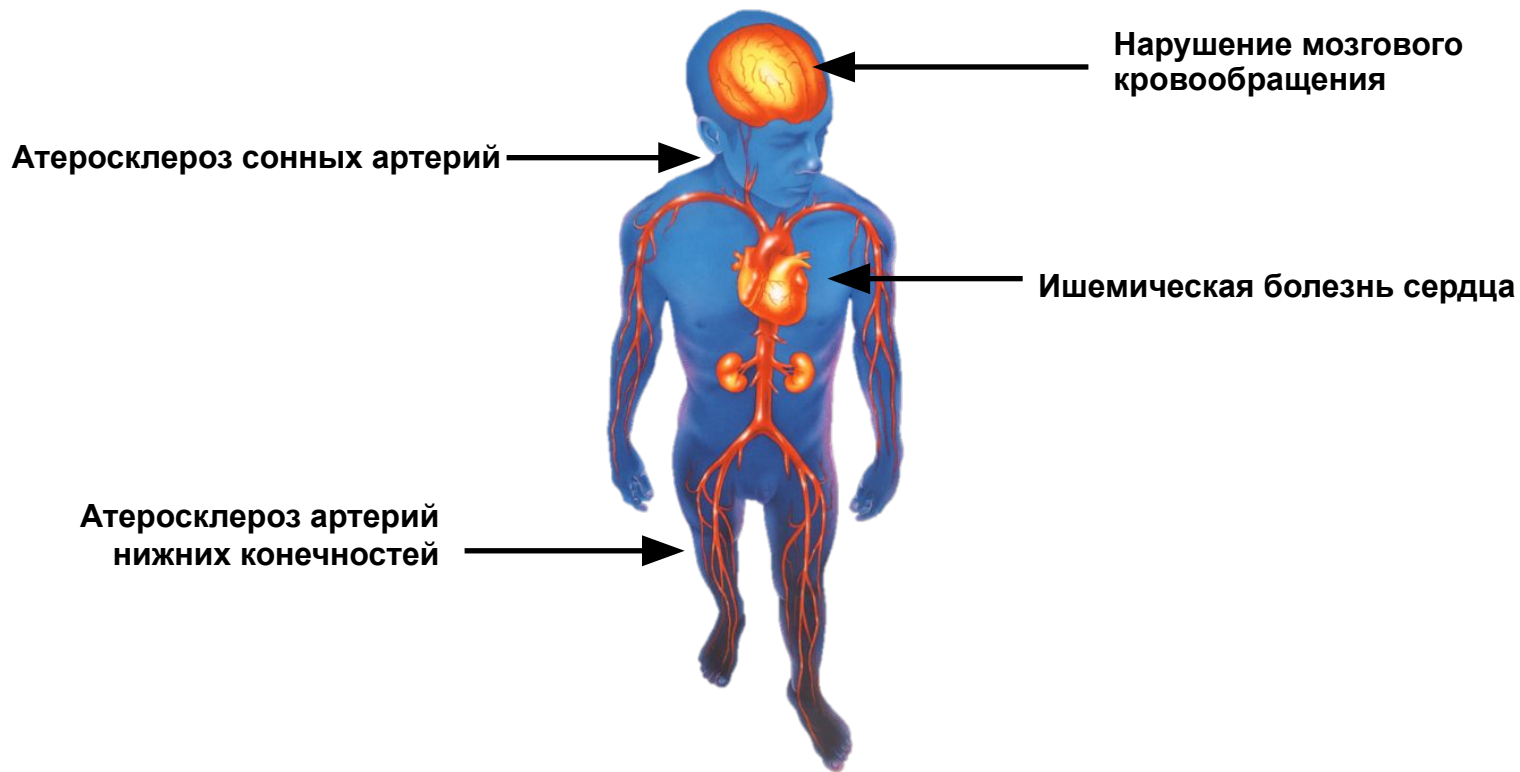
Более половины смертей в мире (54%) в 2016 году были обусловлены инфарктом миокарда и инсультом



*приведены данные по инфаркту миокарда и инсульту

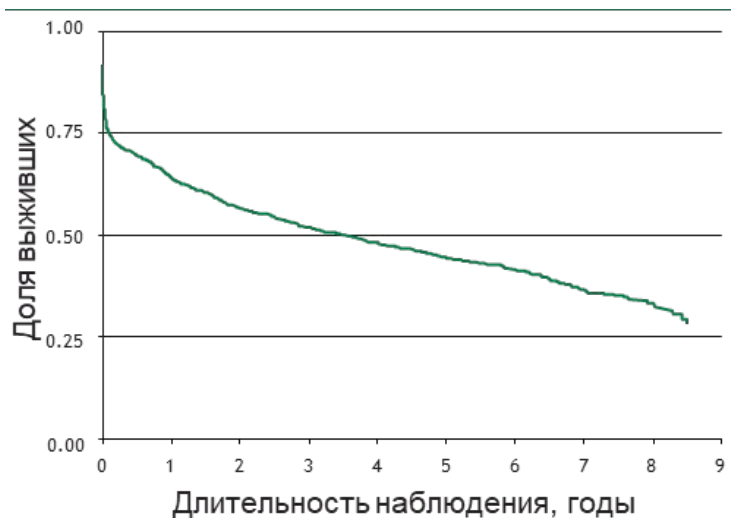
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (актуально на 16.04.2020);

Атеросклероз – системное заболевание с различными клиническими проявлениями

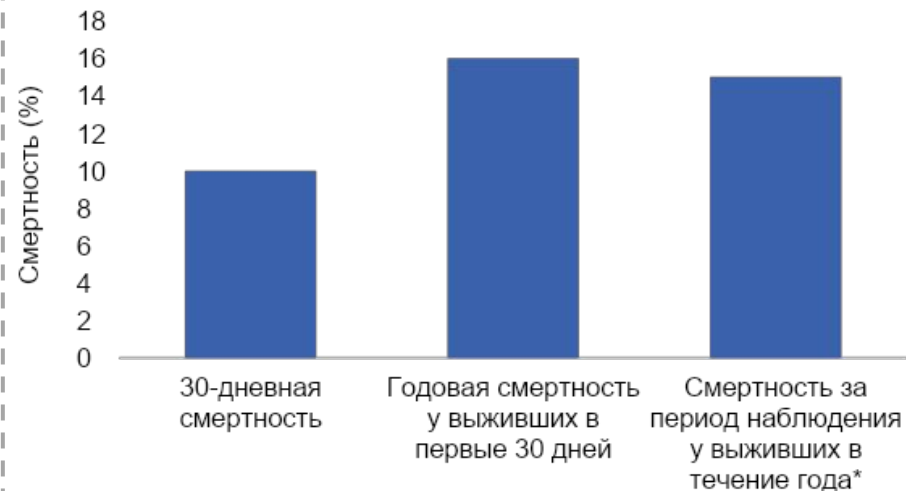


Риск смерти пациентов с предшествующим ОНМК сохраняется высоким на протяжении длительного периода

Выживаемость больных с ОНМК регистра ЛИС-2¹



Смертность пациентов с атеротромботическим инсультом в разные периоды после события²

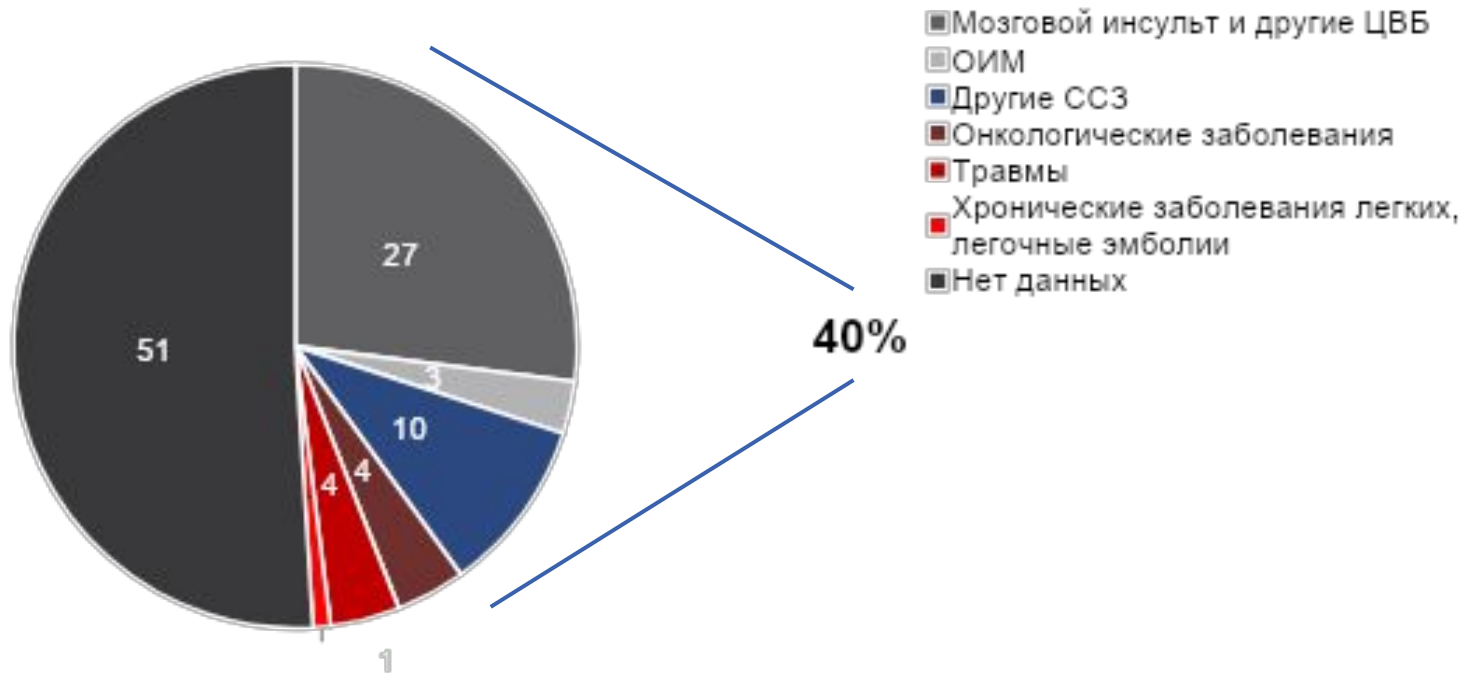


* Период наблюдения в исследовании составил 691 день для всей группы

1. Марцевич С.Ю. и соавт. Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(2):260-265; 2. Gosse de Jong et al. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. Journal of Clinical Epidemiology 56 (2003) 262–268.

Регистр ЛИС-2: более трети смертей в отдаленный период после ОНМК обусловлены сердечно-сосудистыми причинами

Причины смерти пациентов с ОНМК в период 2-4 года от момента индексного события



АСК является основой антитромбоцитарной терапии пациентов с некардиоэмболическим инсультом

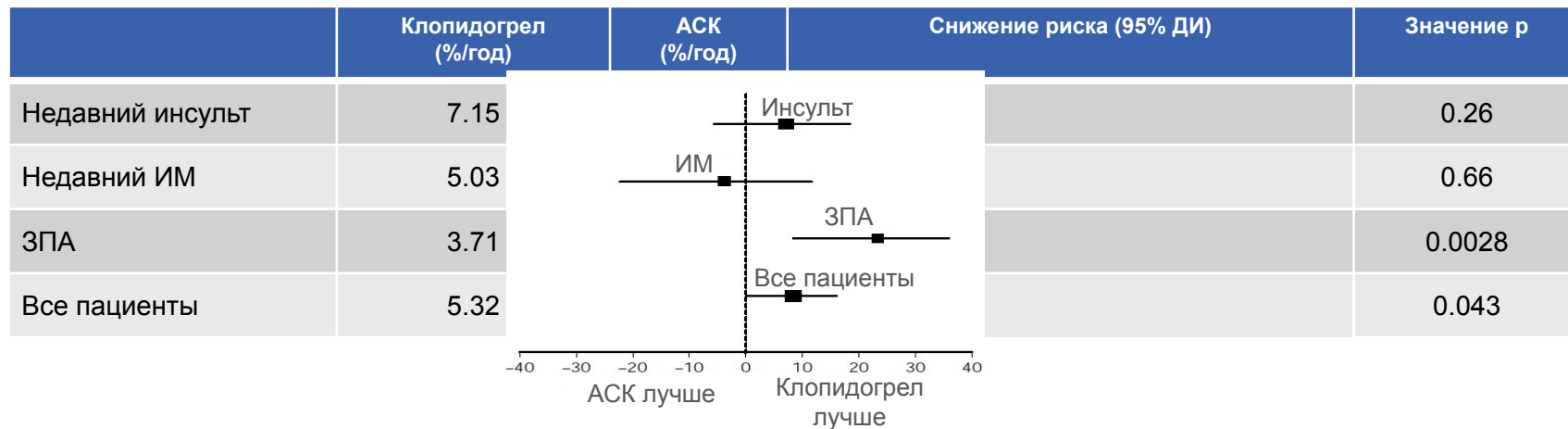
Рекомендации АНА/ASA 2019 Антитромботическая терапия в острый период	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Применение АСК рекомендовано пациентам с ОИИ в течение 24-48 часов после его начала. Для тех случаев, когда применялась алтеплаза в/в, применение АСК обычно откладывается на 24 часа после него, но может быть рассмотрено, если присутствуют сопутствующие состояния, для которых известно, что применение АСК без алтеплазы в/в приносит значительную пользу или отказ от такого применения вызывает существенный риск	I	A
У пациентов с малым некардиоэмболическим ишемическим инсультом (NIHSS score ≤ 3), которые не получали алтеплазу в/в, для снижения риска повторного ишемического инсульта в течение 90 дней от появления симптомов, эффективна двойная антитромбоцитарная терапия (АСК и клопидогрел), начатая в пределах 24 часов от появления симптомов, и продолжающаяся в течение 21 дня	I	A
Эффективность в/в применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa тирофибана и эптифибатиды в лечении ОИИ не установлена.	IIb	B-R
Тикагрелор не доказал свое превосходство над АСК и не рекомендован пациентам с малым острым инсультом	III: нет пользы	B-R
В/в ингибитор гликопротеина IIb/IIIa абциксимаб потенциально приносит вред и не должен применяться при ОИИ.	III: вред	B-R
АСК не рекомендован в качестве замены лечения острого инсульта у пациентов, для которых показаны в/в применение алтеплазы или механическая тромбэктомия.	III: вред	B-R

Возможности усиления антитромботической терапии у пациентов с ишемическим инсультом без ФП были ограничены

Рекомендации АНА/ASA 2019 Антитромботическая терапия при вторичной профилактике	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Для пациентов с некардиоэмболическим ОИИ, использование антитромботического препарата, а не орального антикоагулянта, рекомендовано для снижения риска повторного инсульта и других СС событий.	I	A
Для ранней вторичной профилактики у пациентов с некардиоэмболическим ОИИ, выбор антитромботического препарата должен быть индивидуален с учетом профиля факторов риска пациента, стоимости, переносимости, известной относительной эффективности и других клинических характеристик.	I	C-EO
Для пациентов, которые перенесли некардиоэмболический инсульт на фоне приема АСК, не установлена дополнительная польза во вторичной профилактике инсульта при увеличении дозы или переходе на альтернативный антитромботический препарат.	IIb	B-R
Антикоагуляция может быть рассмотрена у пациентов, у которых после ишемического инсульта были найдены отклонения от нормы в коагулограмме, в зависимости от найденных отклонений и клинических обстоятельств	IIb	C-LD
Для пациентов, которые перенесли некардиоэмболический инсульт на фоне приема антитромбоцитарного препарата, не показан переход на варфарин с целью вторичной профилактики инсульта.	III: нет пользы	B-NR
У пациентов с некардиоэмболическим ишемическим инсультом, тройная антитромбоцитарная терапия (АСК+клопидогрел+дипиридамо́л) для вторичной профилактики приносит вред и не должна применяться	III: вред	B-R

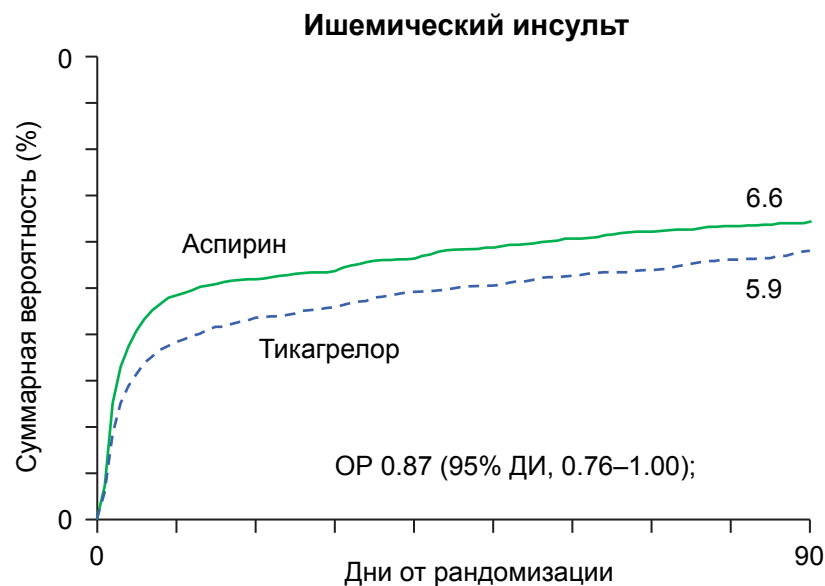
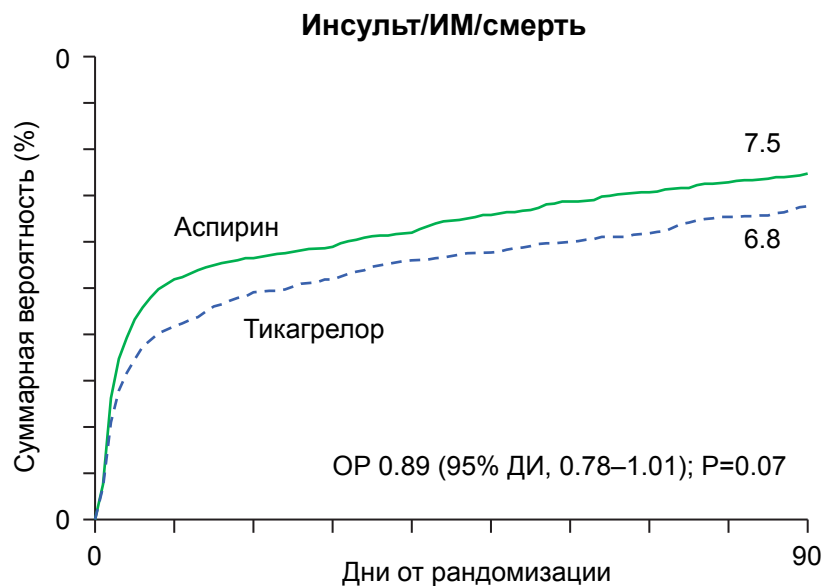
CAPRIE: частота СС событий у пациентов с недавним инсультом не снижалась при замене АСК на клопидогрел

Анализ подгрупп у пациентов с недавним ИМ (n=6302), недавним инсультом (n=6431) или симптомным ЗПА (n=6452) в исследовании CAPRIE: АСК (325 мг в сутки) vs клопидогрел (75 мг 1 р/д)



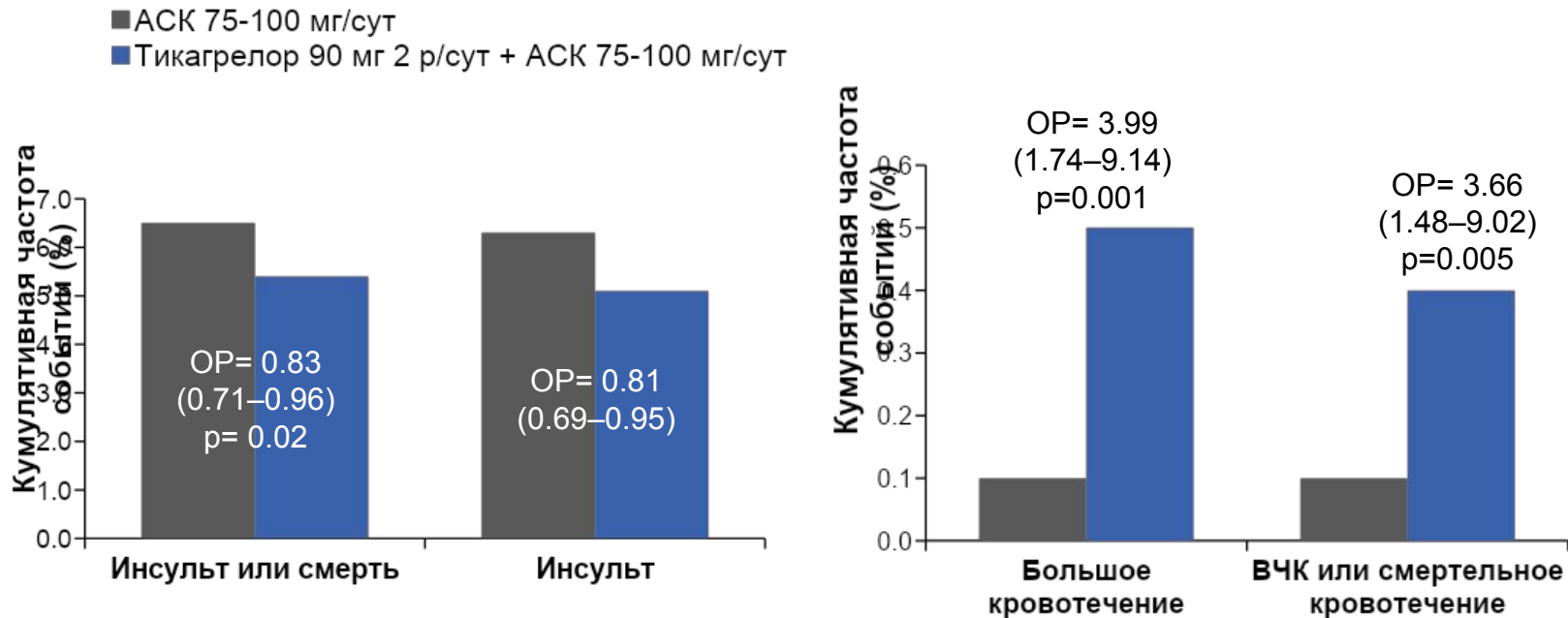
SOCRATES: частота СС событий у пациентов с недавним инсультом/ТИА не снижалась при замене АСК на тикагрелор

SOCRATES: рандомизированное многоцентровое исследование сравнения эффективности и безопасности тикагрелора 90 мг 2 р/д и АСК 100 мг 1 р/д у пациентов с нетяжелым инсультом или ТИА высокого риска

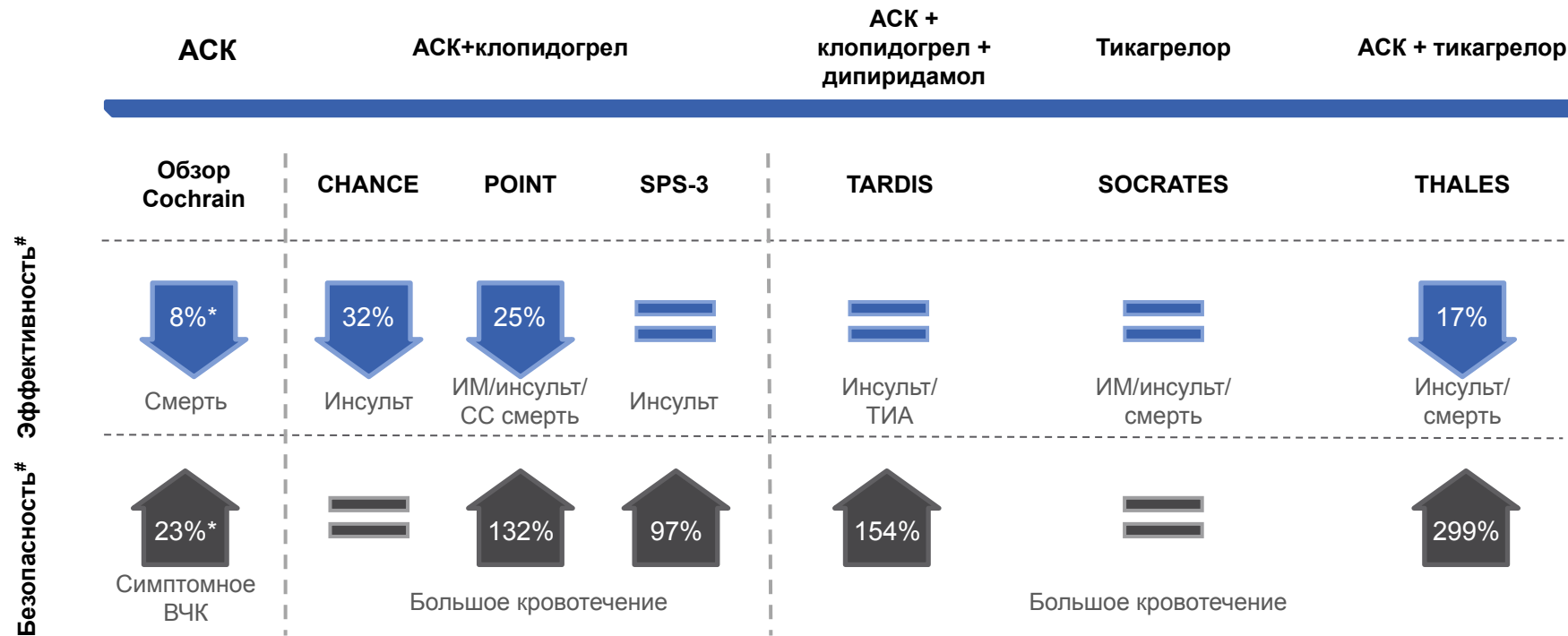


THALES: тикагрелор в комбинации с АСК снижал риск ишемических событий, но значительно увеличивал риск кровотечений

у пациентов с нетяжелым некардиоэмболическим инсультом



Усиление антиагрегантной терапии у пациентов с инсультом в разные периоды приводили к противоречивым результатам

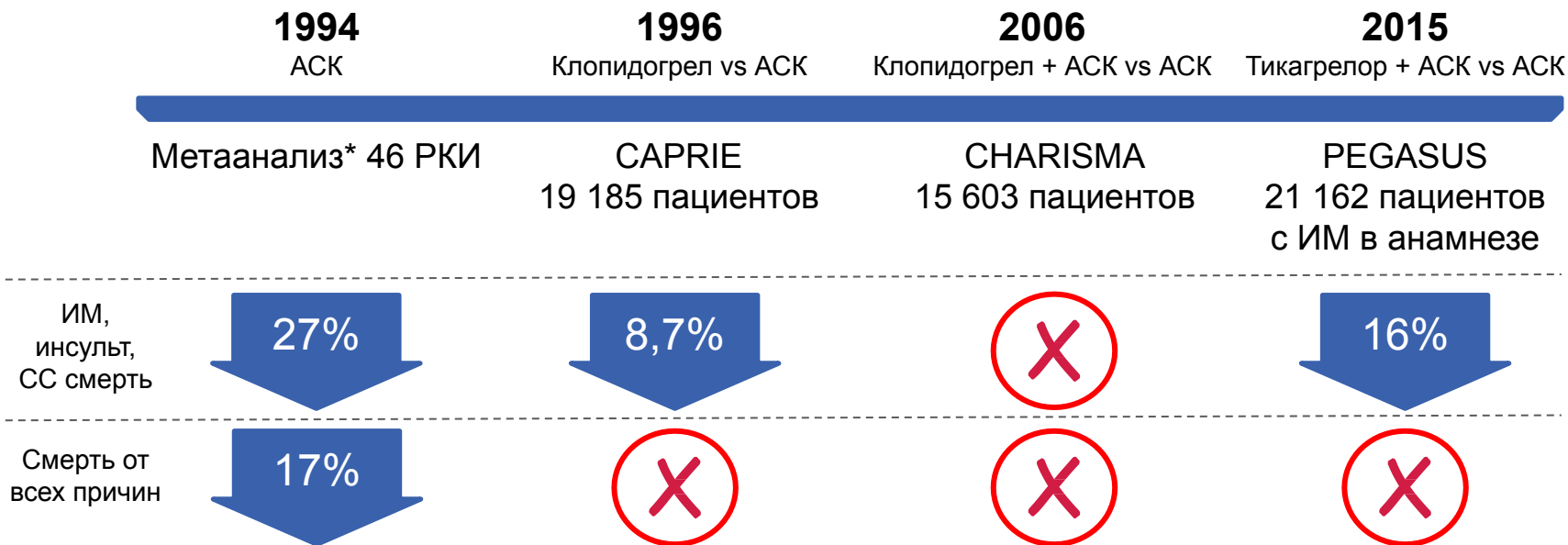


*Отношение шансов, анализ за период «на терапии»; # - первичная конечная точка исследования; значимый СС события- ИМ, инсульт, СС смерть
 Sandercock PA et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014;CD000029; Wang Y et al. N Engl J Med 2013;369:11-19; S. Claiborne Johnston et.al. N Engl J Med 2018;379:215-25; The SPS3 Investigators. N Engl J Med 2012;367:817-25; Bath PM et al. Lancet 2018; 391: 850–59; S. Claiborne Johnston et al. N Engl J Med 2016;375:35-43; S. Claiborne Johnston et al. N Engl J Med 2020;383:207-17.

Достаточно ли только антиагрегантной терапии для улучшения прогноза жизни пациентов с СС заболеваниями?

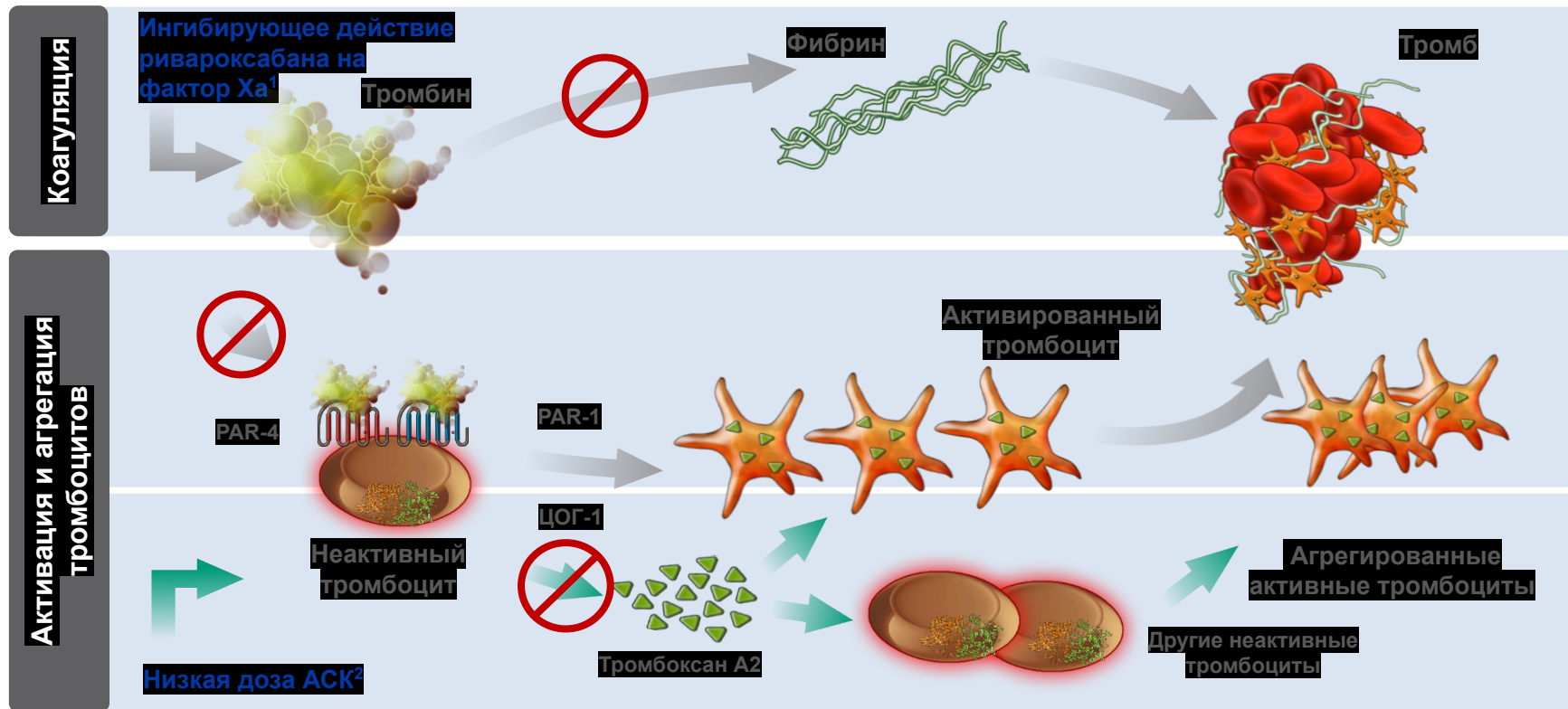
Усиление антиагрегантной терапии не приводило к снижению риска смерти у пациентов с хронической ИБС

Пациенты с атеросклеротическими заболеваниями



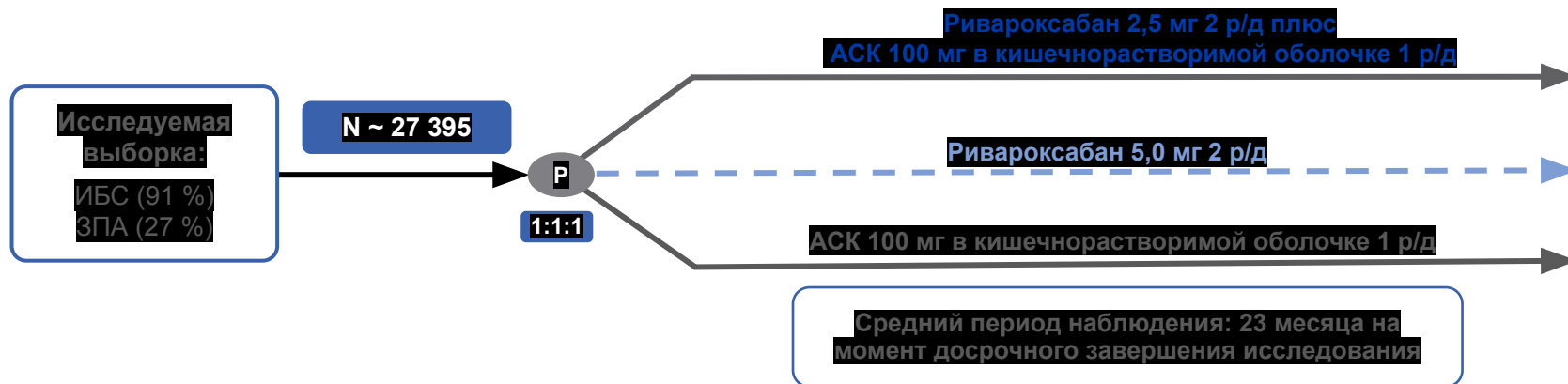
*Анализ исследований вторичной профилактики с применением антитромбоцитарных препаратов
Bhatt DP et al, N Engl J Med 2006;354:1706–1717; Bonaca MP et al, N Engl J Med 2015;372:1791–1800; CAPRIE Steering Committee, Lancet 1996;348:1329–1339; Antiplatelet Trialists' Collaboration, BMJ 1994;30:81-106

Ксарелто® и АСК совместно воздействуют на разные компоненты атеротромбоза



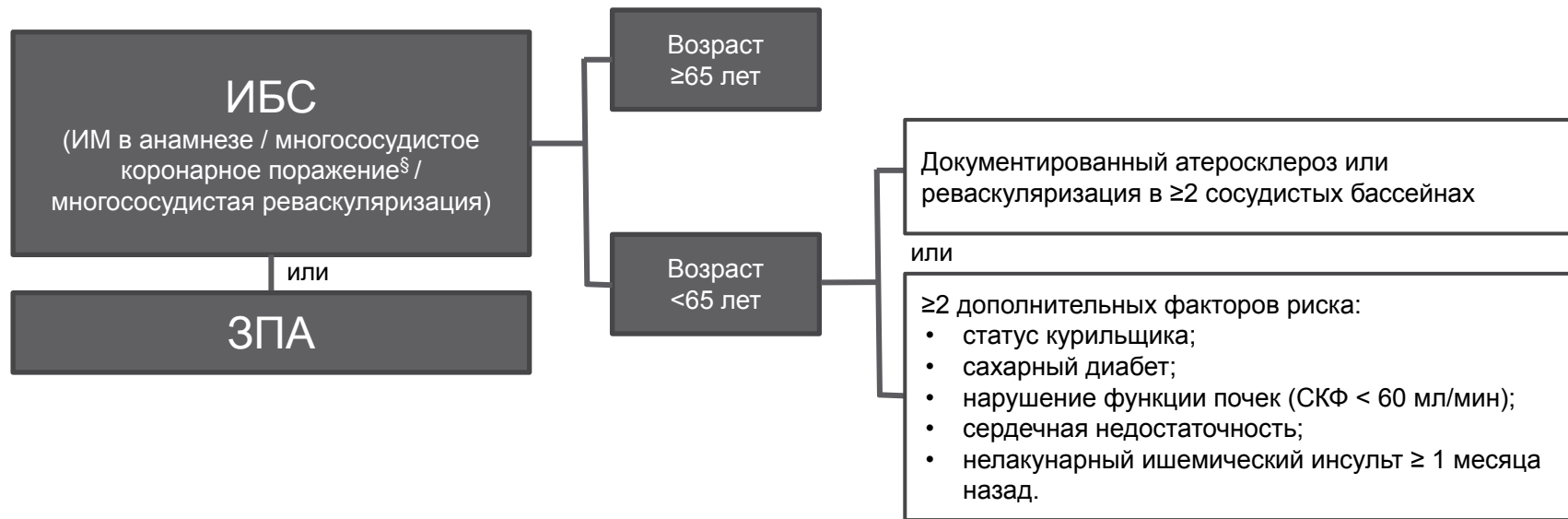
В исследовании COMPASS изучено влияние двойного пути ингибирования тромбообразования на прогноз пациентов с ИБС/ЗПА

Цель: оценить эффективность и безопасность ривароксабана 5,0 мг 2 раза в день, ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с АСК или монотерапии АСК для профилактики ИМ, инсульта или СС смерти у пациентов с ИБС или периферическим атеросклерозом



Исследование антитромботических препаратов было завершено примерно за 1 год до запланированного срока по причине регистрации преобладающей эффективности схемы лечения Ксарелто® по 2,5 мг 2 р/день в комбинации с АСК

В исследование COMPASS включался широкий круг пациентов с хронической ИБС и/или ЗПА



§ Стеноз $\geq 50\%$ в двух или более коронарных артериях, подтвержденный при инвазивной коронароангиографии или неинвазивных лучевых исследованиях или нагрузочных тестах (например, с физической или фармакологической нагрузкой), указывающих на значительную ишемию в двух или более коронарных бассейнах, или в 1 коронарном бассейне, если, по крайней мере, еще один бассейн был реваскуляризован.

В исследование COMPASS не включались пациенты высокого риска кровотечений

Основные критерии исключения[‡]

- ◆ [Redacted]
- ◆ [Redacted]
- ◆ [Redacted]
- ◆ [Redacted]

Пациенты с ФП не набирались в исследование

[‡] должны быть учтены все другие критерии исключения и указания из местной версии инструкции по применению, а также любые другие противопоказания, перечисленные в местной версии справочной информации по ривароксабану или препарату сравнения

Комбинированная конечная точка безопасности в COMPASS основана на модификации определения ISTH

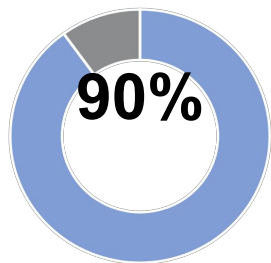
[Redacted]

[Redacted]

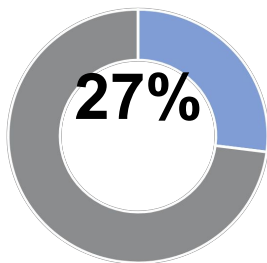
- ❖ [Redacted]
- ❖ [Redacted]
- ❖ [Redacted]
- ❖ [Redacted]

По запросу регуляторных органов для больших кровотечений было применено модифицированное определение ISTH

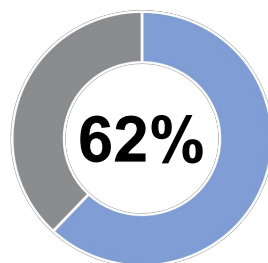
В исследовании COMPASS пациенты характеризовались наличием дополнительных факторов риска СС событий



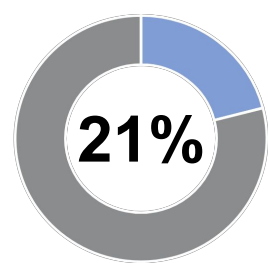
ИБС



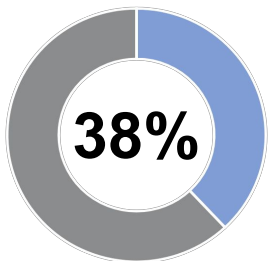
ЗПА



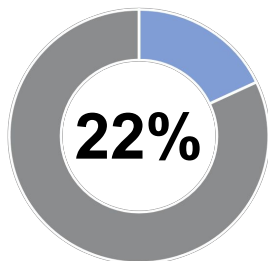
ИМ в анамнезе



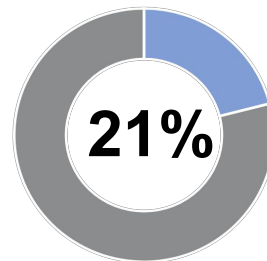
Сердечная
недостаточность



Диабет



Нарушение функции
почек*

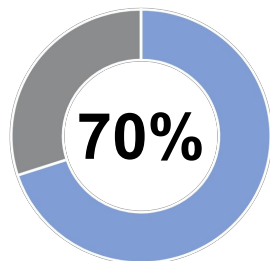


Курение в
настоящем

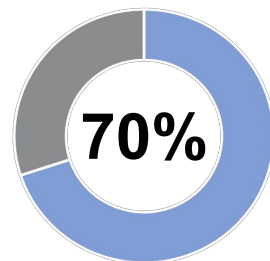
*рСКФ: 30–59 мл/мин;

Eikelboom JW et al, *N Engl J Med* 2017; 377:1319–1330

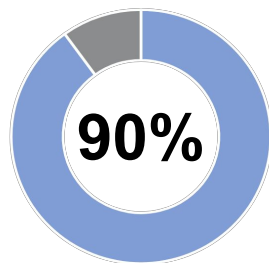
В исследовании COMPASS пациенты получали терапию согласно действующим рекомендациям



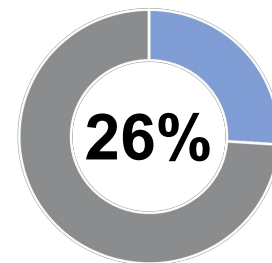
иАПФ/БРА



В-блокаторы

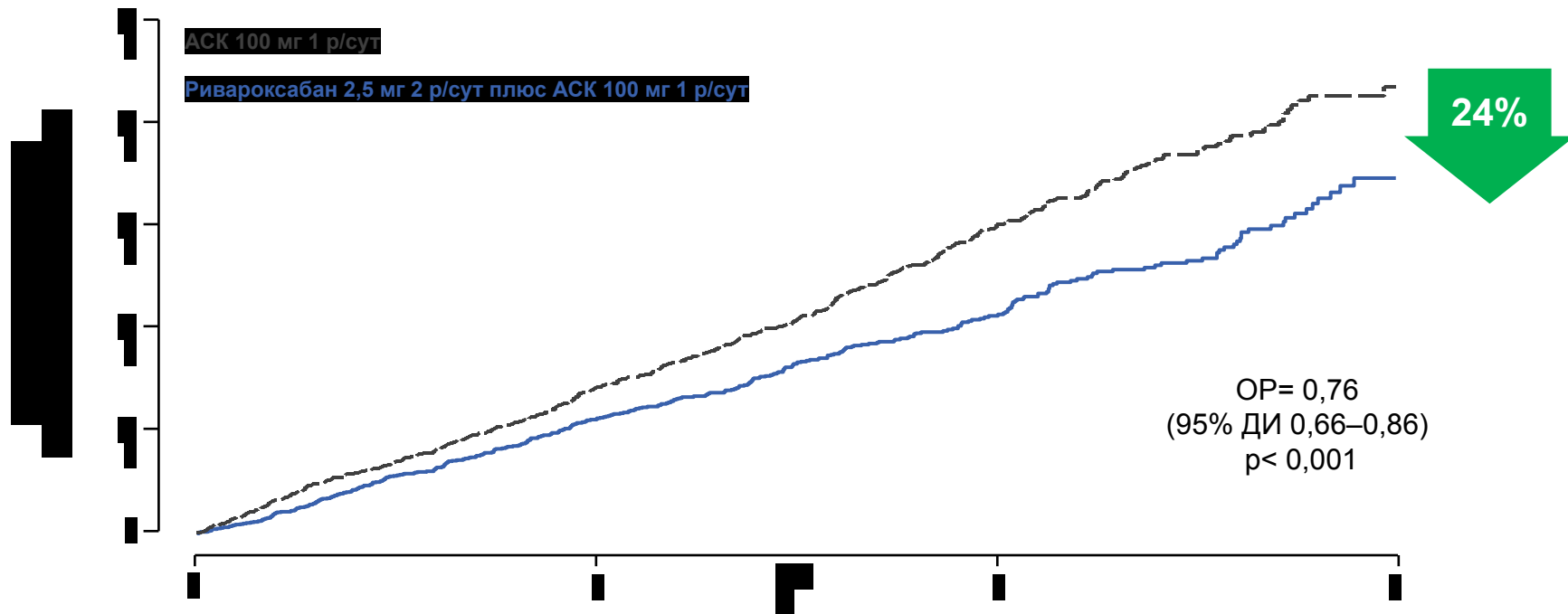


Гиполипидемические препараты



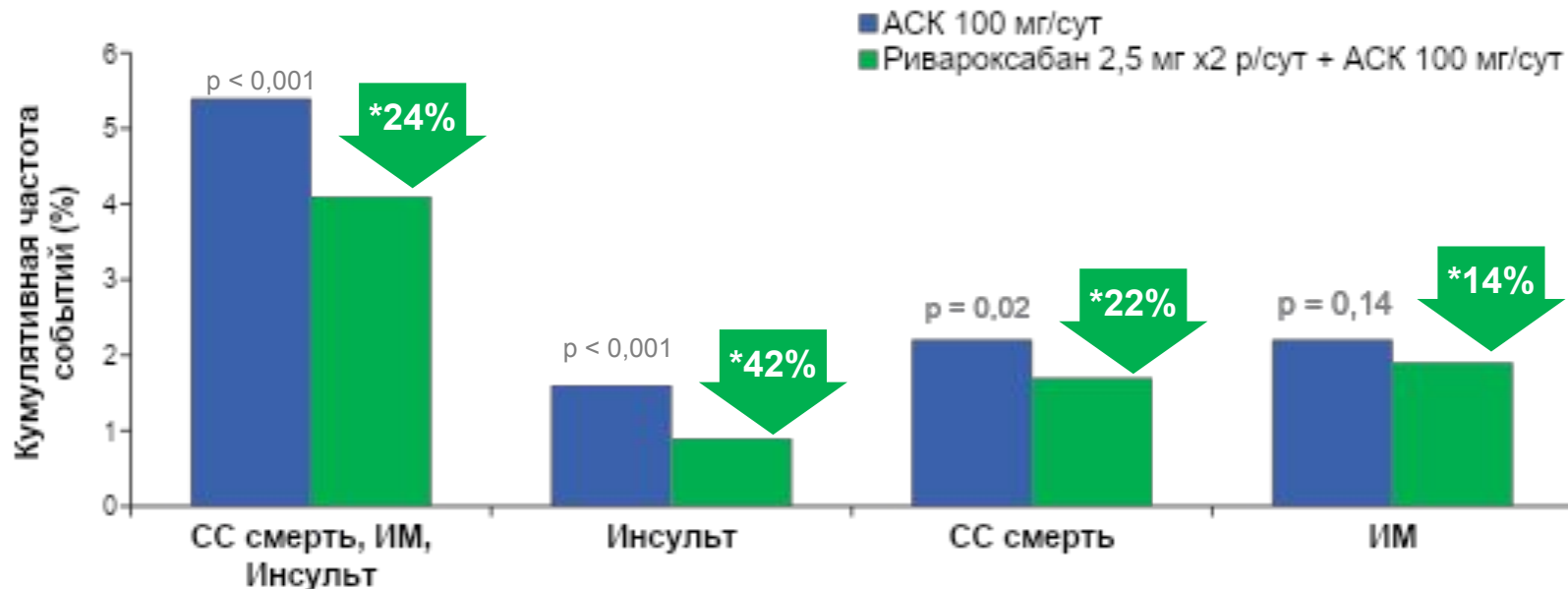
Блокаторы кальциевых каналов

Добавляя Ксарелто® 2,5 мг 2 р/д к АСК, можно снизить частоту инсульта, инфаркта и СС смерти у пациентов с ИБС и/или ЗПА



Ксарелто® 2,5 мг 2 р/д в комбинации с АСК снижал частоту развития инсульта и СС смерти у пациентов с ИБС/ЗПА

Частота ишемических событий у пациентов в исследовании COMPASS

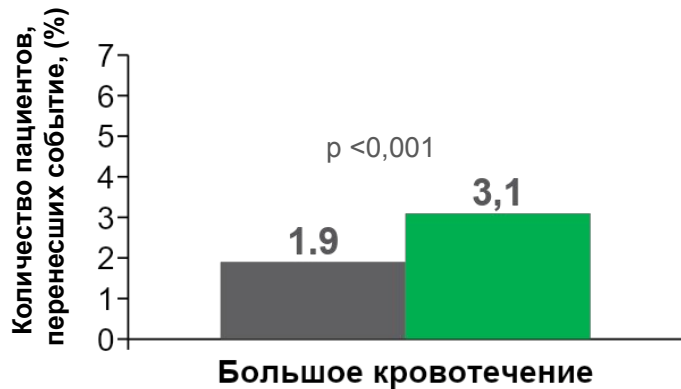


ЗПА - заболевание периферических артерий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, СС – сердечно-сосудистый, АСК – ацетилсалициловая кислота,

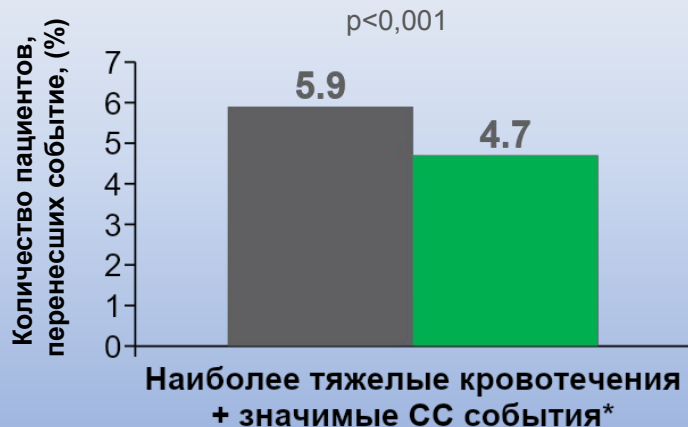
* Снижение относительного риска

Добавление Ксарелто® к АСК снижало суммарный риск значимых для прогноза событий у пациентов с ИБС/ЗПА

Частота кровотечений

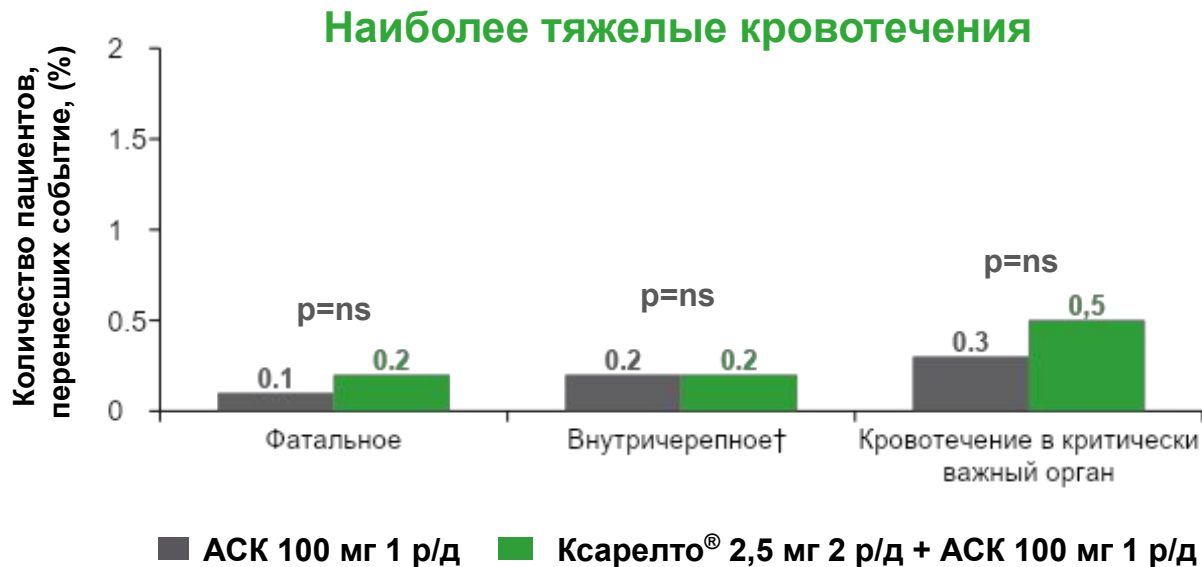


Суммарный риск значимых событий

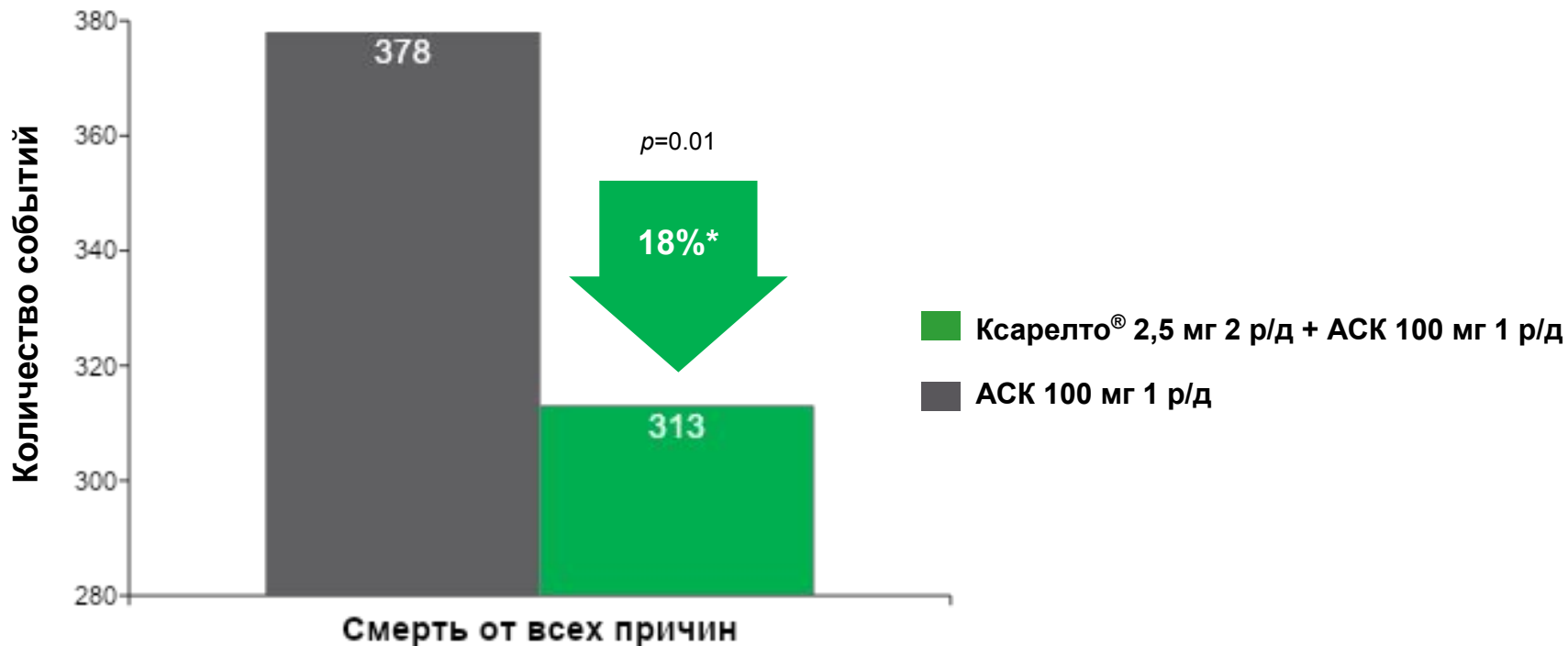


■ АСК 100 мг 1 р/д ■ Ксарелто® 2,5 мг 2 р/д + АСК 100 мг 1 р/д

Добавление Ксарелто® к АСК не приводило к повышению частоты наиболее тяжёлых кровотечений у пациентов с ИБС/ЗПА



Добавление Ксарелто® к АСК способствовало снижению риска смерти от всех причин у пациентов с ИБС или ЗПА



Применение Ксарелто® 2,5 мг 2 р/д в комбинации с АСК у пациентов с ИБС или ЗПА одобрено МЗ РФ

Показание к применению Ксарелто® у пациентов с ИБС или ЗПА

«Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой»

Рекомендуемый режим дозирования для профилактики сосудистых событий у пациентов с ИБС или ЗПА:

- ◆ 1 таблетка препарата Ксарелто® 2,5 мг два раза в день в комбинации с суточной дозой ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг;
- ◆ Продолжительность лечения препаратом Ксарелто® 2,5 мг должна быть долгосрочной при условии, что получаемая польза перевешивает имеющиеся риски
- ◆ Пациентам, которым диагностировали ИБС или ЗПА, лечение препаратом Ксарелто® 2,5 мг два раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 75-100 мг один раз в день может быть начато в любое время

Антитромботическая терапия в первичной и вторичной профилактике инсульта

До четверти всех ишемических инсультов обусловлено атеросклеротическим поражением крупных артерий



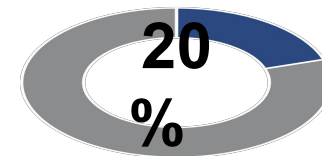
*Рассчитано на основании глобального бремени инсульта исходя из процентного соотношения

ESUS - Embolic Stroke of Undetermined Source

1. WHO. The atlas of heart disease and stroke [Last accessed on 30 Jul 2020]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf; 2. Andersen KK et al, Stroke 2009;40:2068–2072; Adapted from Hart RG et al, Lancet Neurol 2014;13:429–438

В исследование COMPASS включались пациенты с поражением различных сосудистых бассейнов, в том числе сонных артерий

Локализация	Количество пациентов
Все пациенты с ИБС	24824
Все пациенты с ЗПА	7470
Симптомное ЗПА нижних конечностей	4129
Стеноз сонных артерий	1919
ИБС + низкий ЛПИ (< 0,9)	1422



ИБС + ЗПА

ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс;

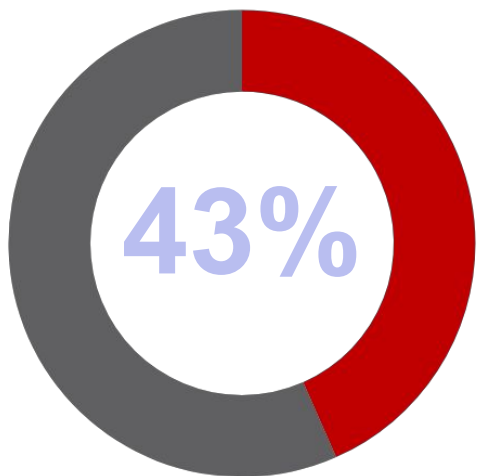
ЗПА – заболевания периферических артерий

Anand SS et al. *Lancet* 2017;doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1;

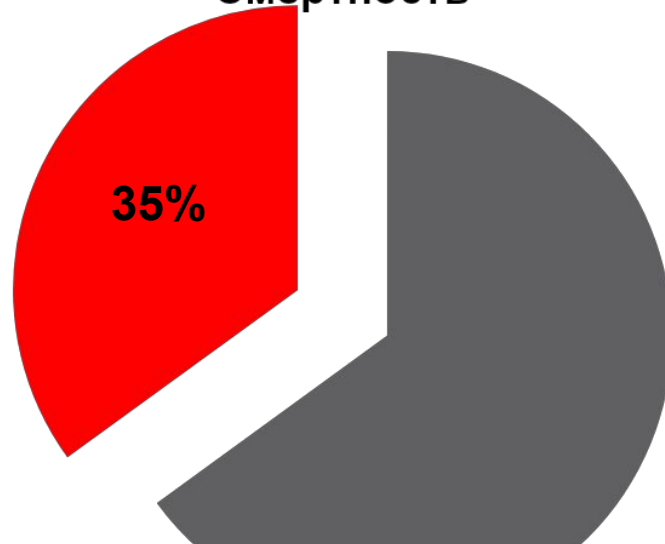
Connolly SJ et al. *Lancet* 2018;391:205–218;

Атеросклероз сонных артерий – одна из ведущих причин развития инсульта^{1,2}

Церебральные эмболии



Смертность

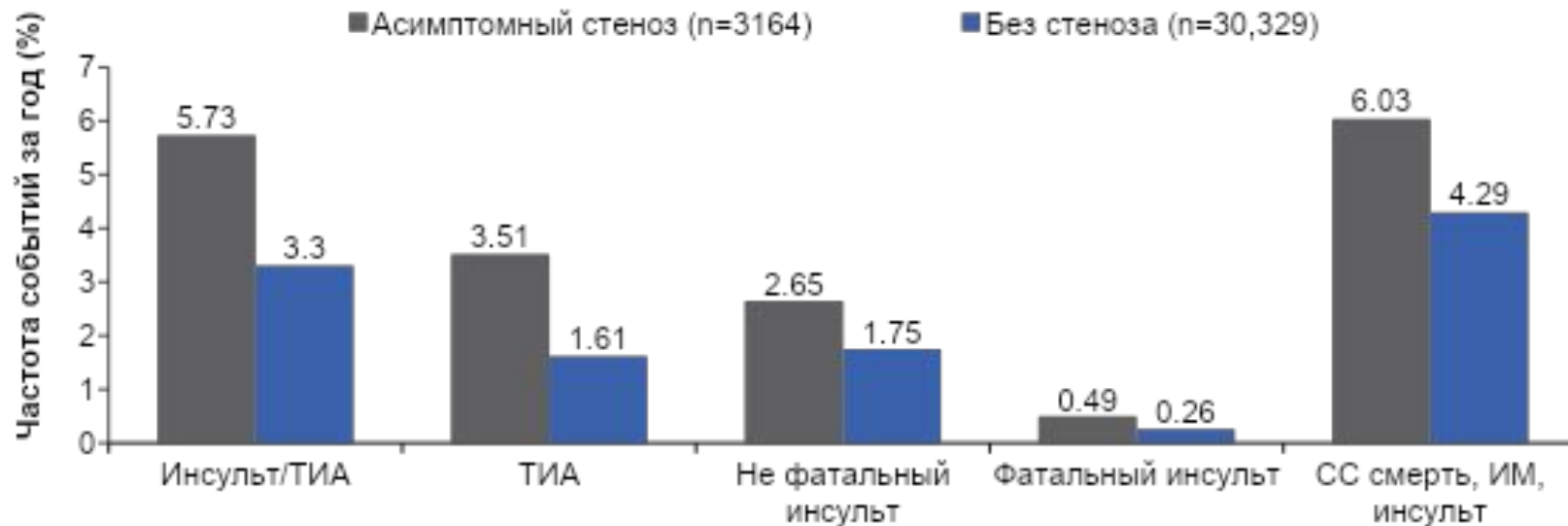


* У пациентов с ≥ 10 баллов по шкале PREMISE

1. Aichner FT et al, Eur J Neurol 2009;16:902–908; 2. Pinto A et al., Semin Vasc Med. 2004 Aug;4(3):287-303.;3. Grau AJ et al, Stroke 2001;32:2559–2566; 4. Meyer et al, ECHOCARDIOGRAPHY, Volume 13,September 1996, 5. Gattringer et al., Stroke. 2019;50:349-356.

У пациентов с асимптомным стенозом сонной артерии отмечается высокая частота СС событий

Частота СС событий у пациентов с асимптомным поражением* сонных артерий за 1 год



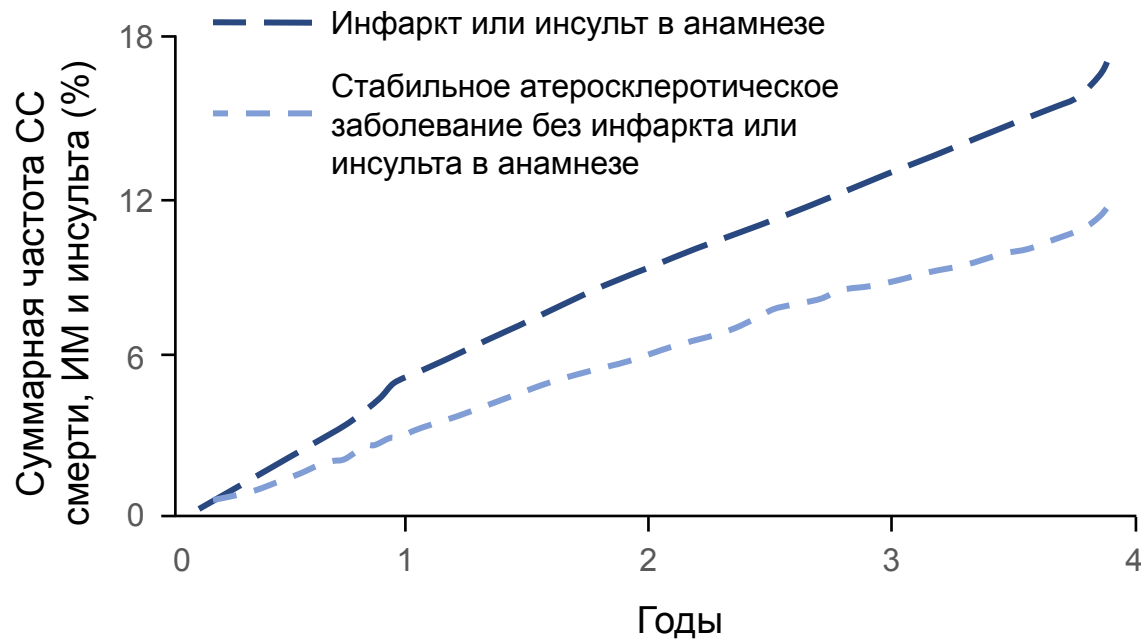
*Стеноз $\geq 70\%$

Все приведенные различия статистически значимы

ТИА – транзиторная ишемическая атака; СС – сердечно-сосудистая

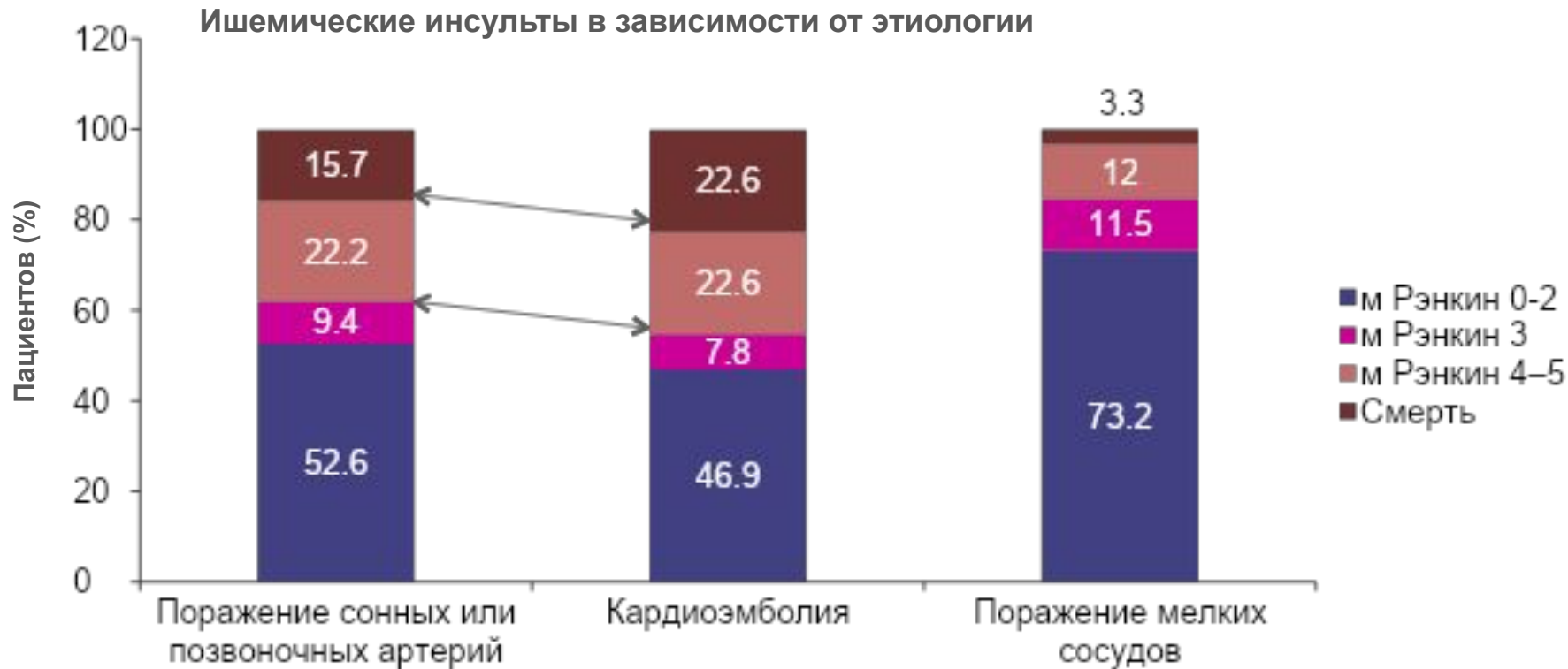
Пациенты с ишемическим событием в анамнезе нуждаются в дополнительной защите от необратимых СС осложнений

Регистр REACH: анализ частоты значимых СС событий за 4 года, 45 227 пациентов



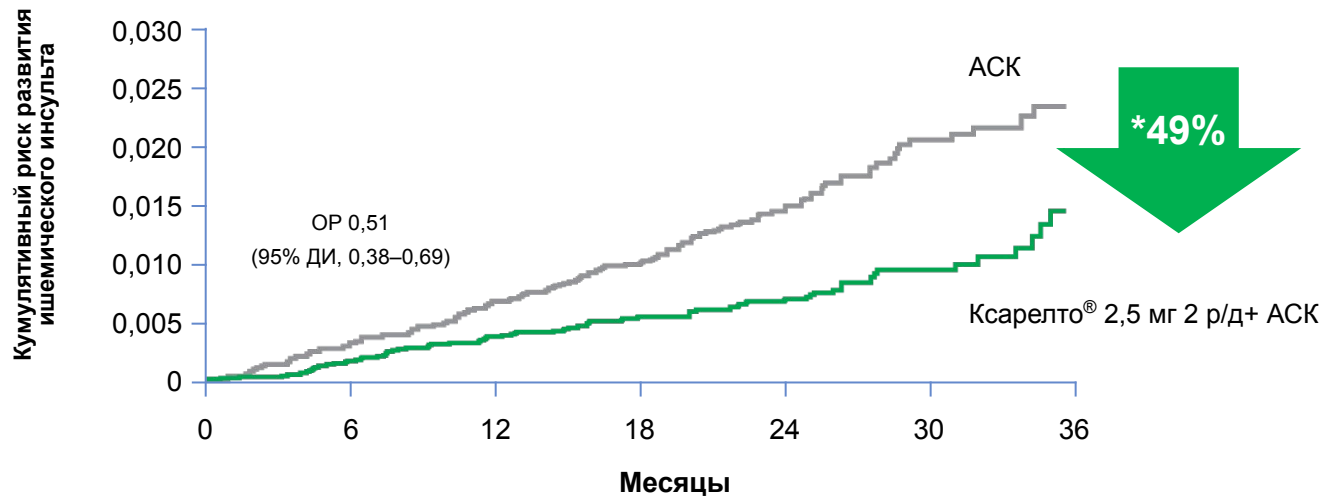
Частота значимых СС событий у пациентов с предшествующим ишемическим событием за 4 года: 18.3%

Тяжесть ишемического инсульта, ассоциированного с атеросклерозом, сопоставима с тяжестью кардиоэмболического



ФП – фибрилляция предсердий; м Рэнкин – модифицированная шкала Рэнкина

Добавляя Ксарелто® к АСК можно снизить риск ишемического инсульта на 49% у пациентов с ИБС и/или ЗПА



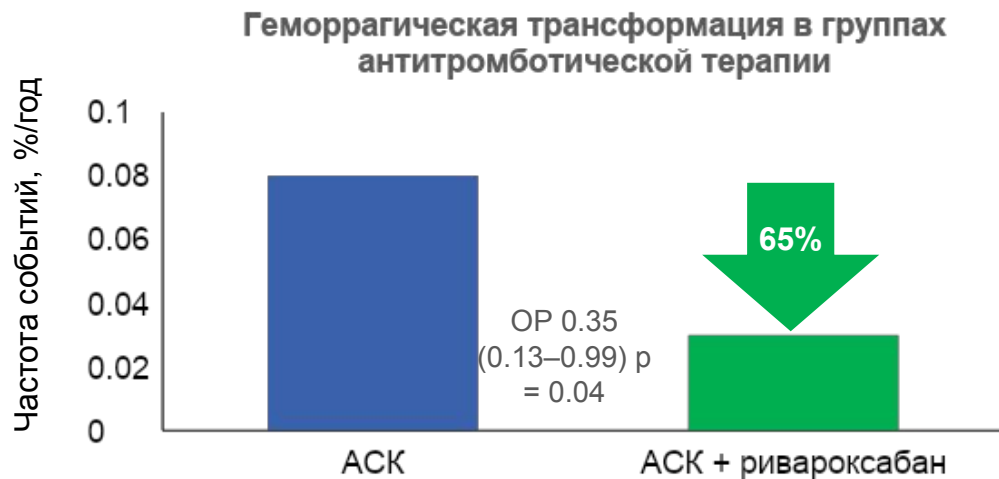
АСК – ацетилсалициловая кислота, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

* Снижение относительного риска

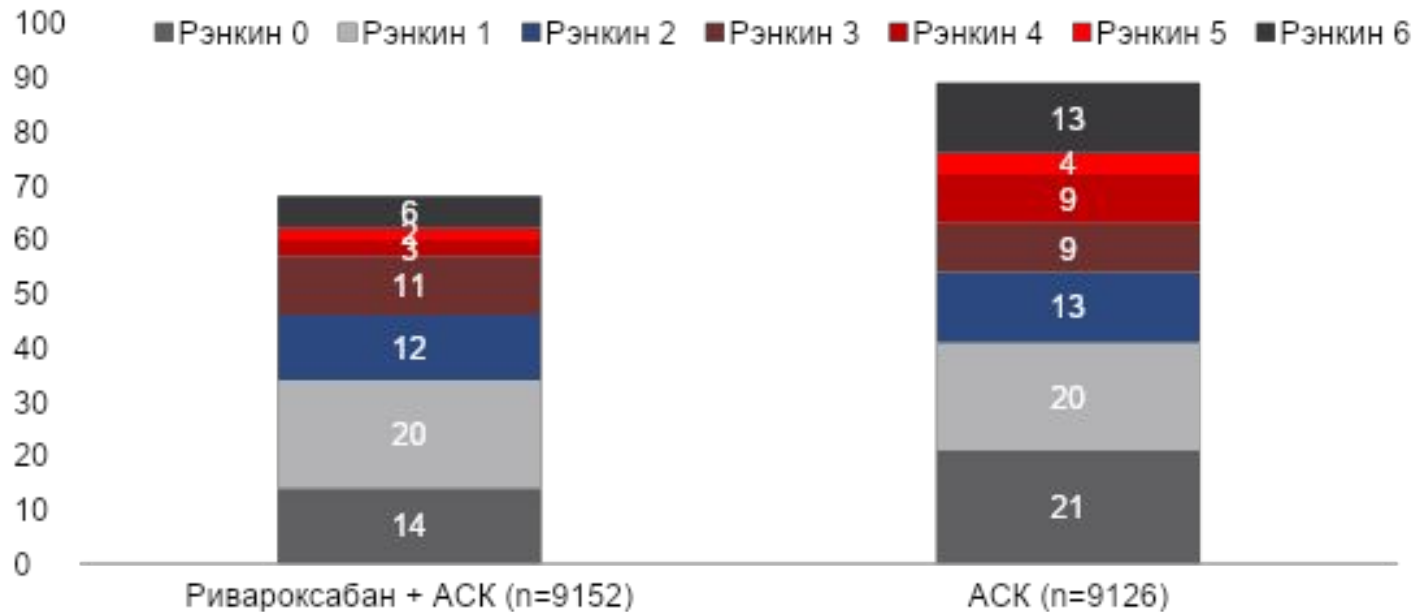
Sharma et al., Circulation. 2019;139:1134–1145.

Риск геморрагической трансформации на фоне комбинированной терапии у пациентов с ишемическим инсультом был ниже на 65%

- ◆ Геморрагическая трансформация (ГТ) ассоциируется с плохими функциональными исходами
- ◆ ГТ встречается примерно у 10-15% пациентов с ишемическим инсультом

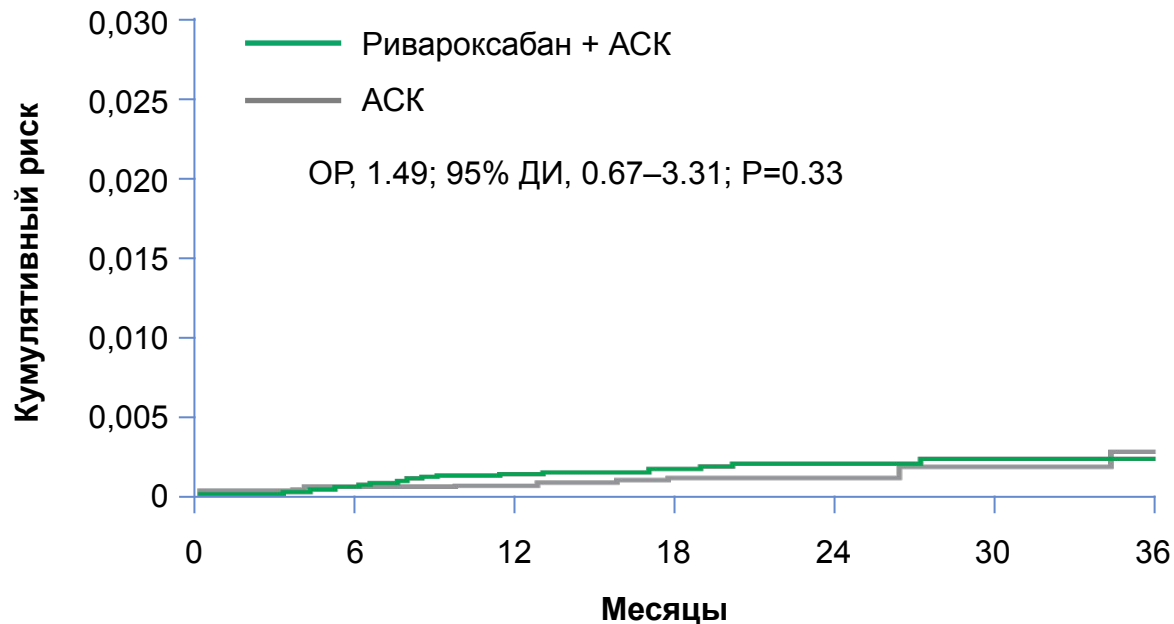


На фоне терапии Ксарелто® + АСК отмечалось снижение частоты ишемического/неуточненного инсультов различной степени тяжести



Годовой показатель инвалидности и смертности, ассоциированных с инсультом (Рэнкин 3–6), был ниже в группе ривароксабан + АСК (0,2%/год) по сравнению с группой монотерпии АСК (0,3%/год) на 42%

Риск геморрагических инсультов оставался на низком уровне и не различался между группами

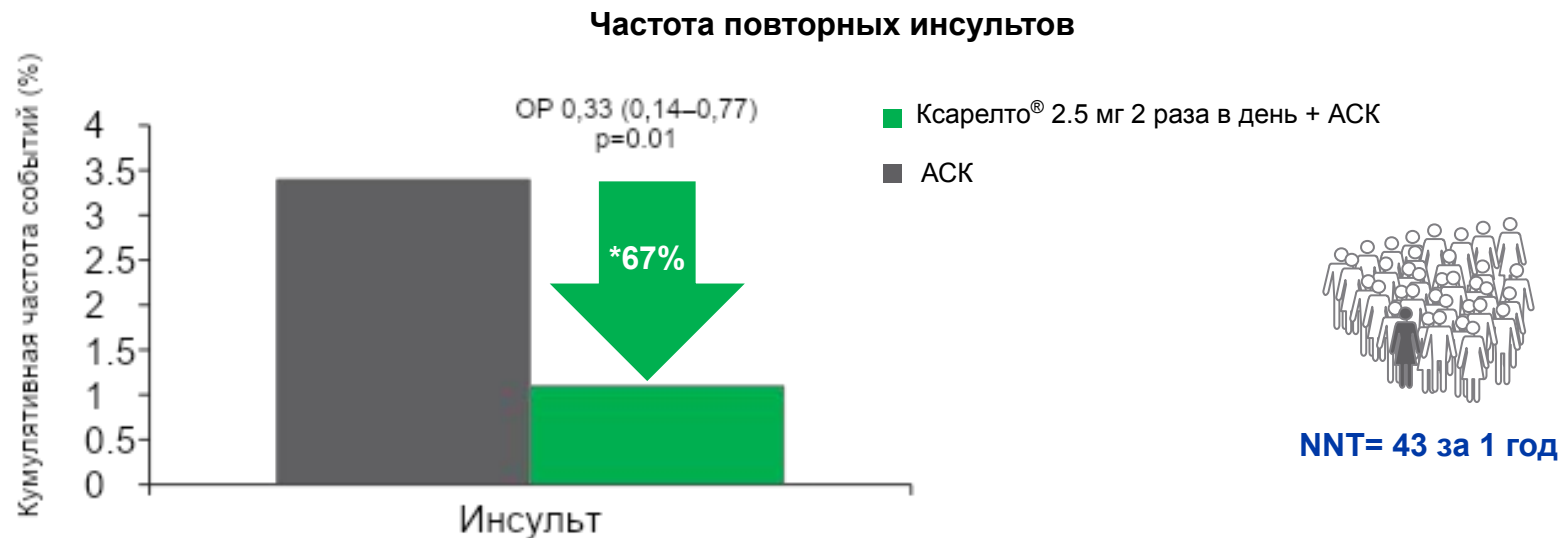


АСК – ацетилсалициловая кислота, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

* Снижение относительного риска

Возможно ли улучшить прогноз пациента с ишемическим инсультом в анамнезе?

Добавляя Ксарелто® к АСК можно снизить риск развития повторного инсульта на 67%



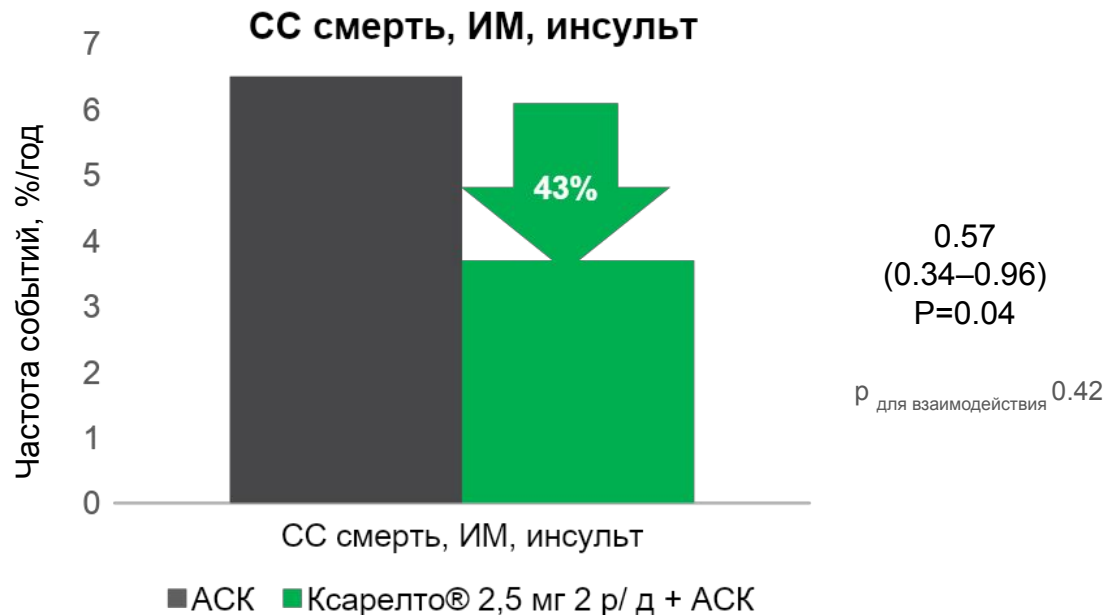
В исследовании COMPASS наблюдалось 1032 пациента с ишемическим инсультом в анамнезе

СС – сердечно-сосудистая; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

*Снижение относительного риска;

Sharma et al., Circulation. 2019;139:1134–1145,

Добавляя Ксарелто к АСК можно снизить риск СС событий у пациентов с инсультом в анамнезе



Показатели безопасности значимо не отличались от результатов всей популяции, $p_{\text{для взаимодействия}} = 0.19$

Добавляя ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут к АСК можно снизить риски как первичных, так и повторных инсультов

[Redacted text]

- ◆ [Redacted text]

- ◆ [Redacted text]

- ◆ [Redacted text]

- ◆ [Redacted text]

Алгоритм выбора пациента для усиления антитромботической терапии с использованием Ксарелто® 2,5 мг 2 р/д

Пациент перенес некардиоэмболический инсульт > 1 мес назад?

Нет



Да

У пациента имеется установленный диагноз хронического атеросклеротического заболевания?

Нет



Да

Имеется ли у пациента высокий риск ишемических событий?

как минимум один из следующих факторов:

- мультифокальный атеросклероз (ИБС и атеросклероз артерий нижних конечностей или стеноз сонных артерий)
- сопутствующий сахарный диабет
- перенесенный инфаркт миокарда
- хроническая болезнь почек с рСКФ 15-59 мл/мин/1,73 м²
- возраст ≥ 65 лет
- статус курильщика
- сердечная недостаточность

Нет



Да

У пациента отсутствует высокий риск геморрагических событий или другие противопоказания*?

- Геморрагический или лакунарный инсульт в анамнезе
- Недавнее ЖКК или анемия на фоне возможного ЖКК, другая патология ЖКТ с повышенным геморрагическим риском
- Печеночная недостаточность с коагулопатией#, геморрагический диатез
- ХБП, требующая диализной терапии или СКФ <15 мл/мин/1,73 м²
- Другие показания к применению антикоагулянтов (ФП, механические клапаны, лечение и профилактика венозных тромбозов / ТЭЛА);

Нет



Да

Ксарелто® 2,5 мг 2 р/д + АСК 100 мг 1 р/д

* Полный список противопоказаний в инструкции по применению Ксарелто® 2,5 мг.

**Спасибо за
внимание!**