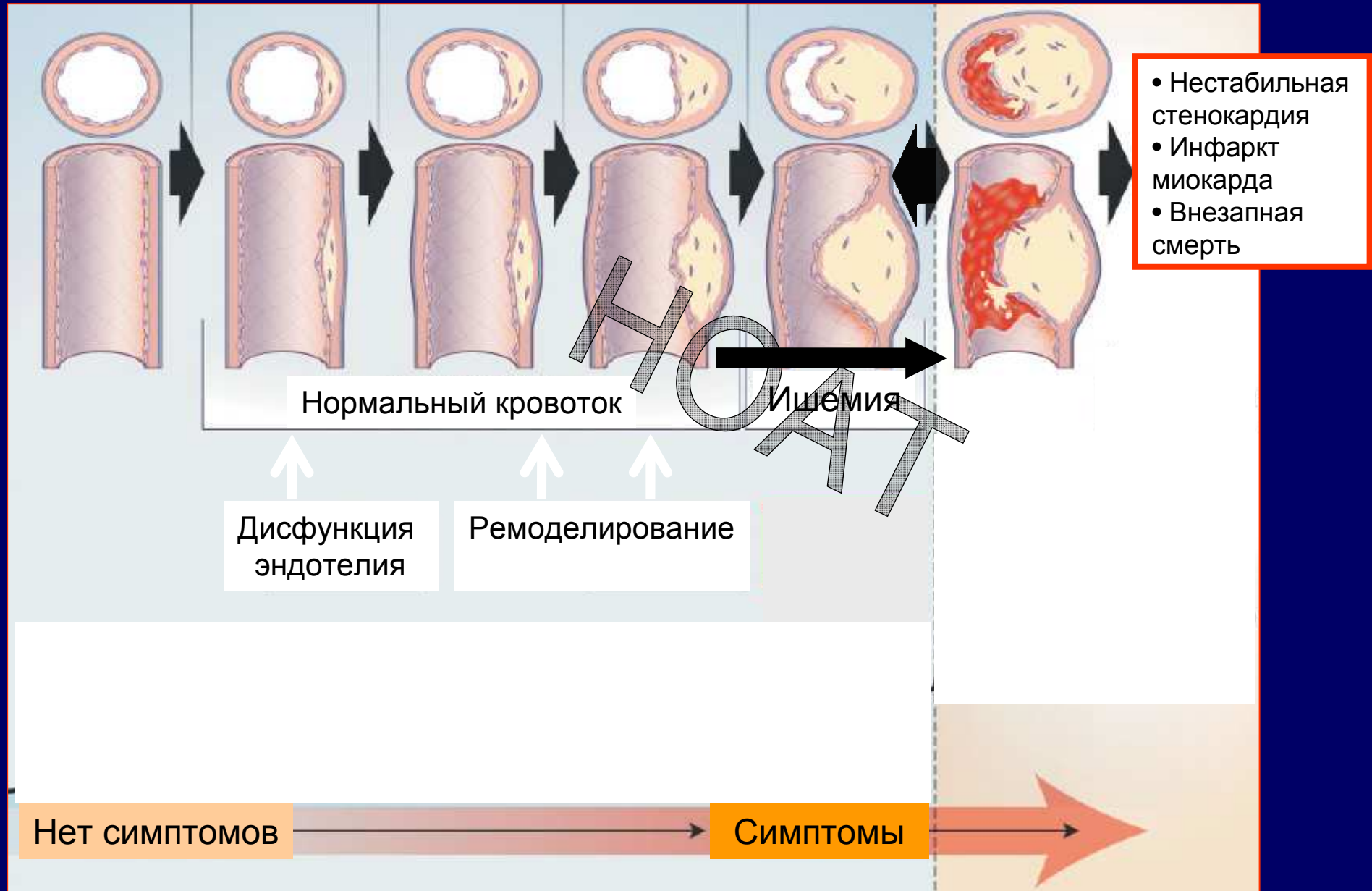


# Антитромботическая терапия при ИБС

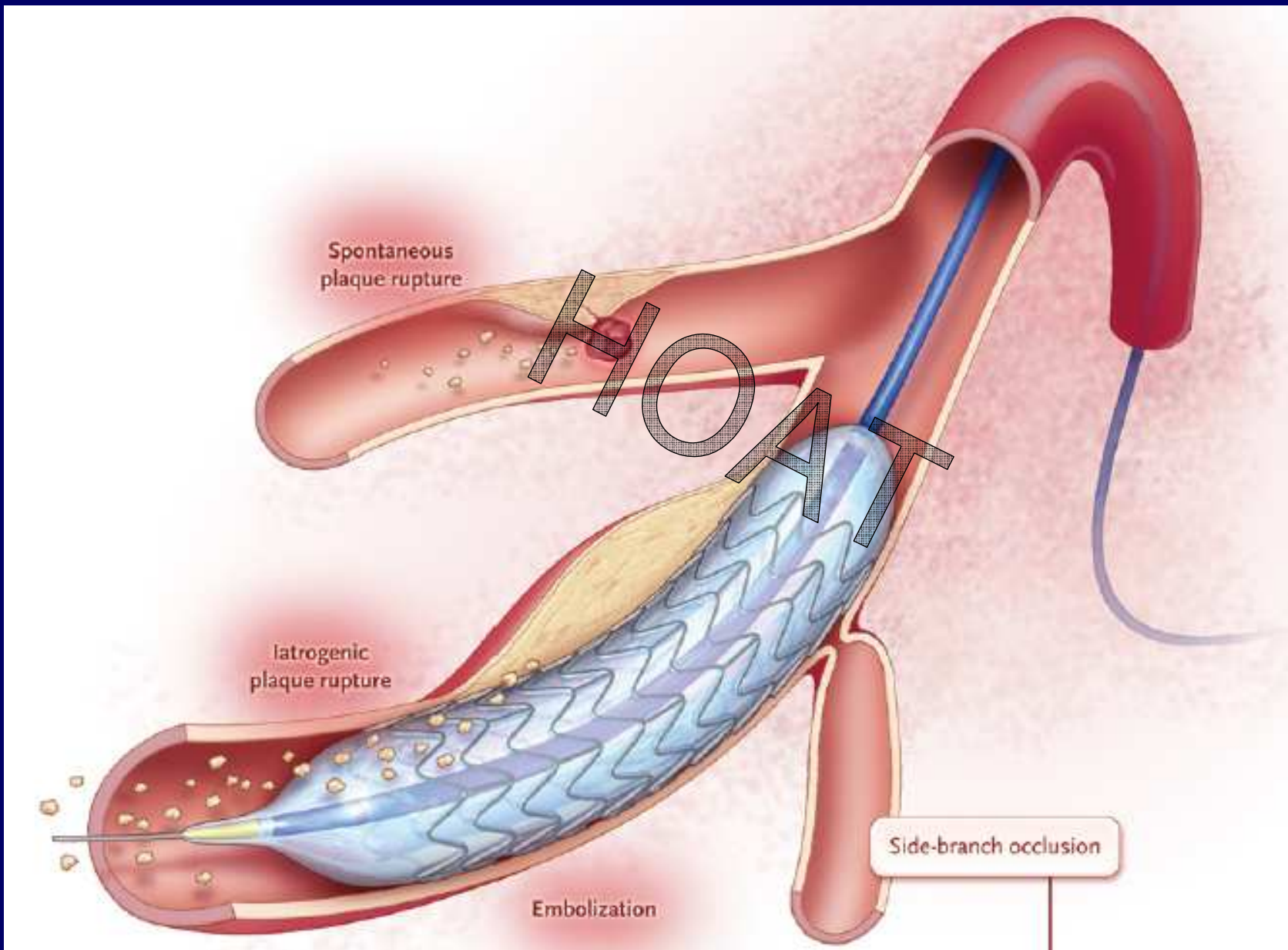
д.м.н. И.С. Явелов

Октябрь 2011

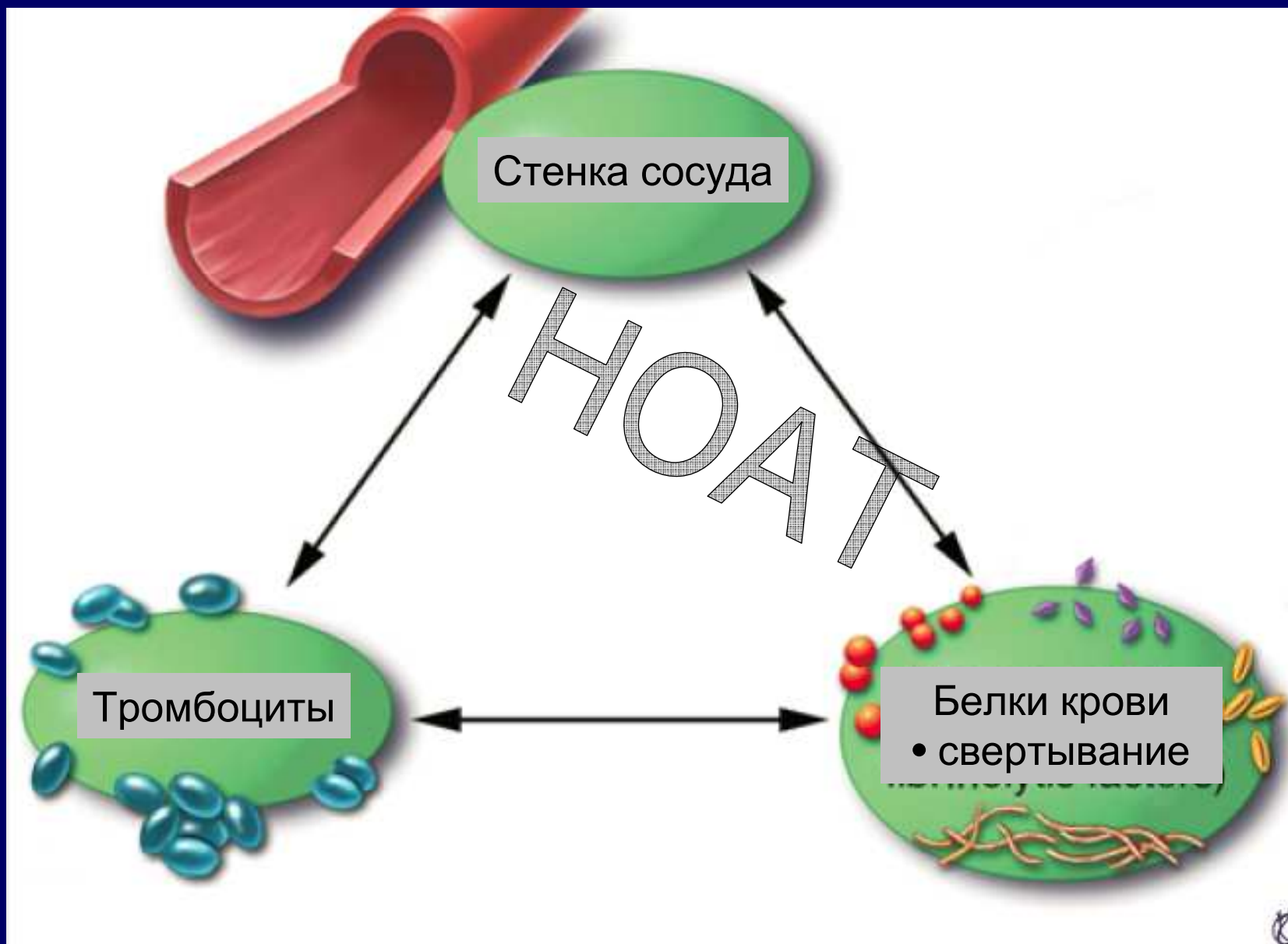
# Типичное прогрессирование атеросклероза



# Чрескожные коронарные вмешательства



# Основные компоненты системы гемостаза



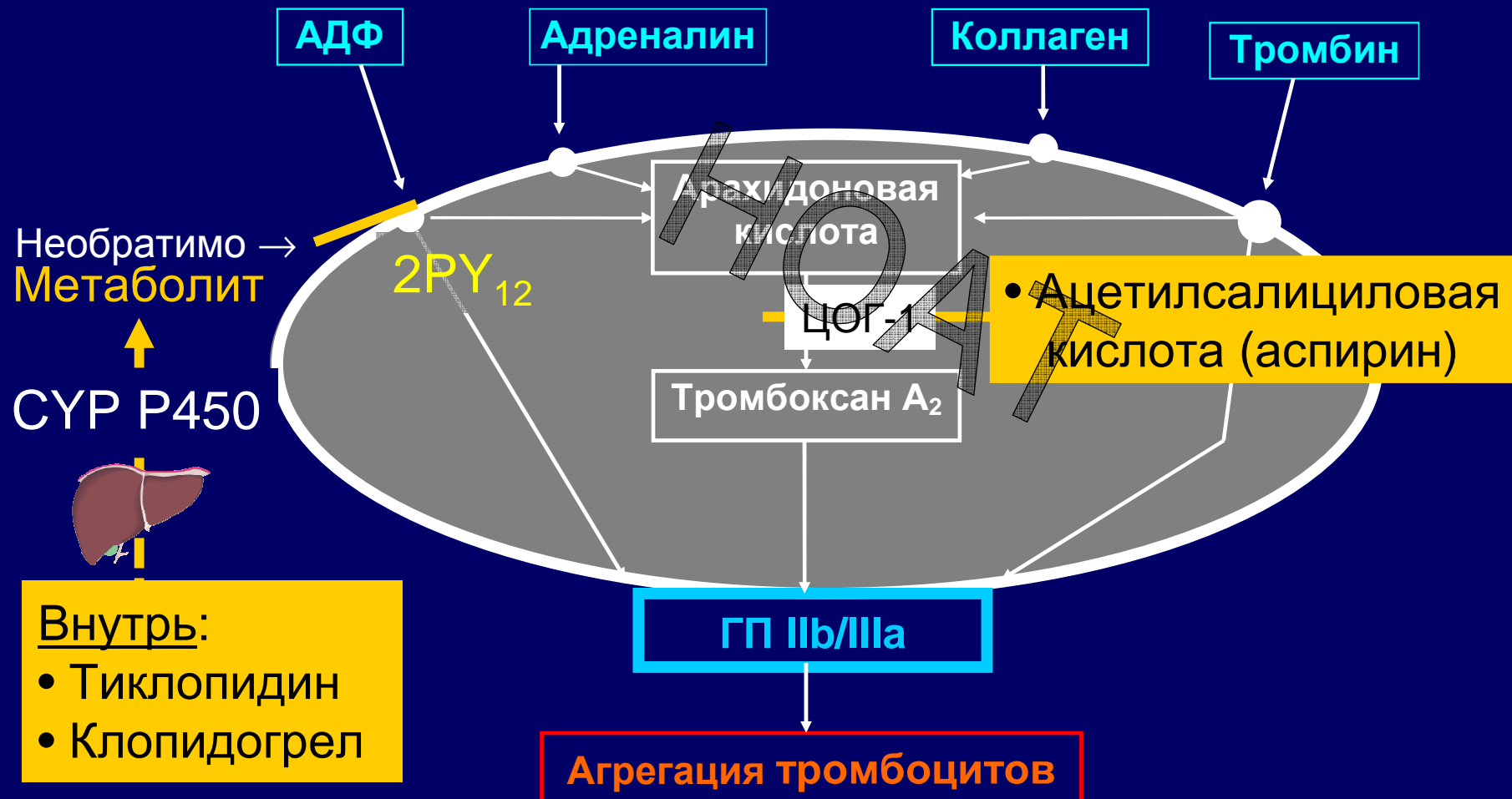
# Антиагреганты при ИБС



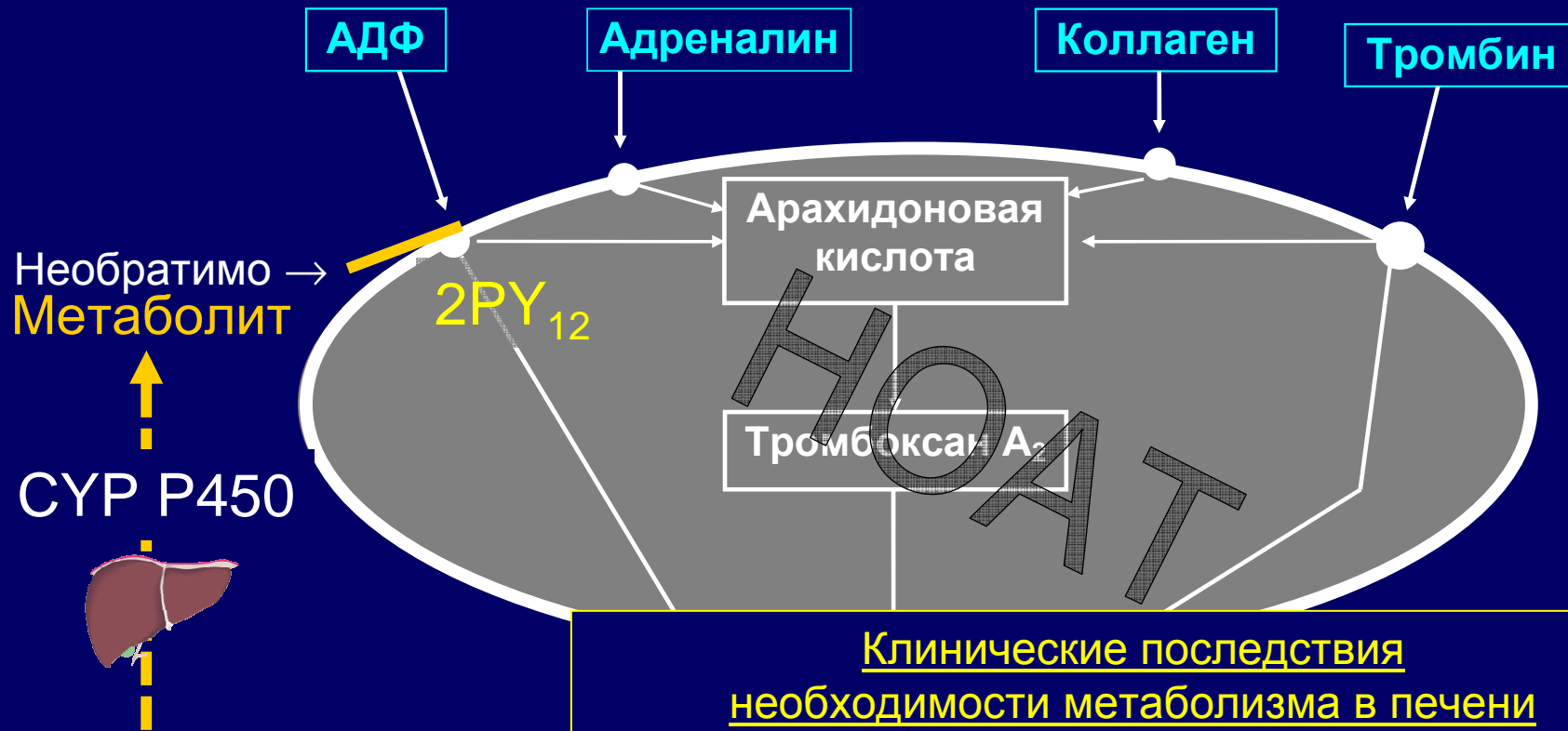
## Особенности применения на практике

- Необратимое повреждение ЦОГ → эффект сохраняется около недели
  - Для быстрого эффекта нагрузочные дозы 150-325 мг
  - При длительном использовании наилучшее соотношение эффективности и безопасности при дозах 75-100 мг в сутки

# Антиагреганты при ИБС



# Антиагреганты при ИБС



Внутри:

- Клопидогрел

## Клинические последствия необходимости метаболизма в печени

- Медленное начало действия
- Различный уровень активного метаболита:
  - индивидуальные различия активности ферментов
  - возможность лекарственных взаимодействий

## Современные пероральные ингибиторы $2P\Upsilon_{12}$

	Клопидогрел
Происхождение	тиенопиридин
Необходимость метаболизма в печени	+
Действие на рецептор	необратимое
Время до пика действия	2-3 ч (600 мг) 4-5 ч (300 мг)
Угнетение агрегации <sup>#</sup> через 30 мин (в среднем)	5-9% (600 мг)
$T_{1/2}$	≈6 ч*
Длительность сохранения эффекта	5-8 суток

<sup>#</sup> АДФ, 20 мкмоль/л    <sup>\*</sup> для активного метаболита



# Антиагреганты при ИБС



## Современные пероральные ингибиторы 2P<sub>Y</sub><sub>12</sub>

	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор
Происхождение	тиенопиридин	тиенопиридин	производное пиридина
Необходимость метаболизма в печени	+	+	-
Действие на рецептор	необратимое	необратимое	обратимое
Время до пика действия	2-3 ч (600 мг) 4-5 ч (300 мг)	2-4 ч (60 мг)	2-4 ч (180 мг)
Угнетение агрегации <sup>#</sup> через 30 мин (в среднем)	5-9% (600 мг)	31%	41%
T <sub>1/2</sub>	≈6 ч*	≈7 (2-15) ч*	7-12 ч
Длительность сохранения эффекта	5-8 суток	5-10 суток	4-5 суток**

<sup>#</sup> АДФ, 20 мкмоль/л

\* для активного метаболита

\*\* Circulation 2009; 120: 2577-85

## Сопоставление клопидогрела с прасугрелом и тикагрелором

### Прасугрел

- более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозами 300/75 и 600/150
- более быстрое наступление эффекта
- меньше различия индивидуального лабораторного ответа (мало “не отвечающих”)
- более простой (одноступенчатый) метаболизм в печени:
  - меньше вероятность зависимости эффекта от полиморфизма CYP 2C19
  - меньше вероятность взаимодействия с ингибиторами протонного насоса

### Тикагрелор

- более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов по сравнению с дозами 300/75 и 600/75 (в т.ч. при сниженном ответе на клопидогрел)
- более быстрое наступление эффекта
- меньше различия индивидуального лабораторного ответа (мало “не отвечающих”)
- более быстрое прекращение эффекта после отмены

# Прасугрел/тикагрелор и клопидогрел при ОКС

## Непрямое сопоставление (adjusted)

	Δ риска против клопидогрела	p
<u>Смерть, ИМ или инсульт</u>	- 17%	<0,001
• смерть	- 17% (за счет тикагрелора)	0,001
• не смертельный ИМ	- 21%	<0,001
• не смертельный инсульт		0,28
Определенный или возможный тромбоз стента	- 39%	<0,001
<u>Крупные кровотечения</u>		
• в связи с операцией КШ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• больше на прасугреле</li> <li>• столько же на тикагрелоре</li> </ul>	
• вне связи с операцией КШ	+ 27%	0,002
Преждевременная отмена	+ 12%	<0,001

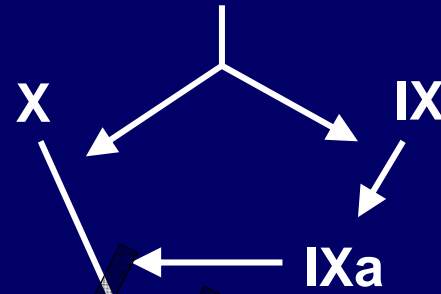
# Антиагреганты при ИБС



# Парентеральные антикоагулянты при ИБС



Тканевой фактор/VIIa



Подкожно:  
• фондапаринукс

Антитромбин

+

Внутривенно:  
• бивалирудин

vIIIa  
vVa  
Xa

II (протромбин)

IIa (тромбин)

Антитромбин

+

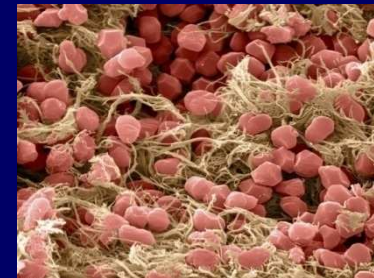
Внутривенно:  
• НФ гепарин  
Подкожно:  
• НМ гепарин  
• НФ гепарин

Фибриноген

→

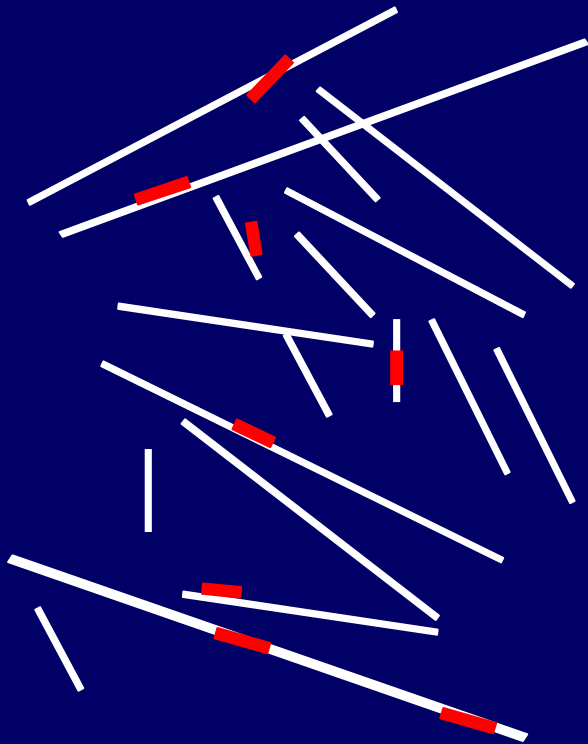
Фибрин

→

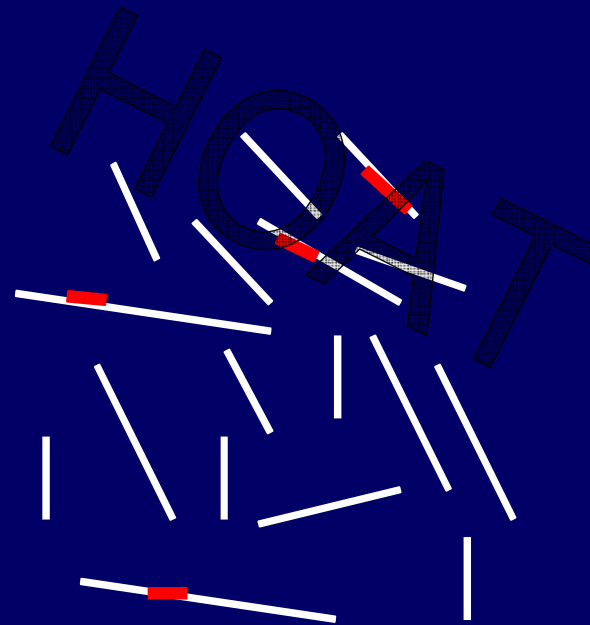


# Нефракционированный гепарин и его производные

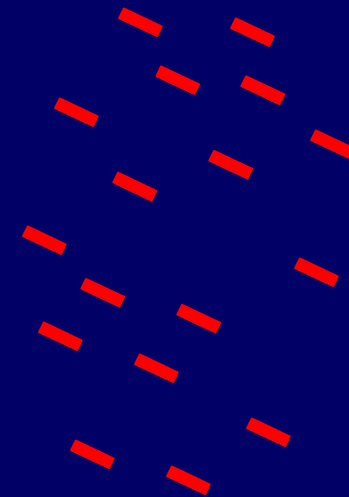
Нефракционированный  
гепарин



Низкомолекулярные  
гепарины



Синтетический  
пентасахарид  
фондапаринукс



 участок, связывающий антитромбин

# Сравнение свойств гепаринов и фондапаринукса

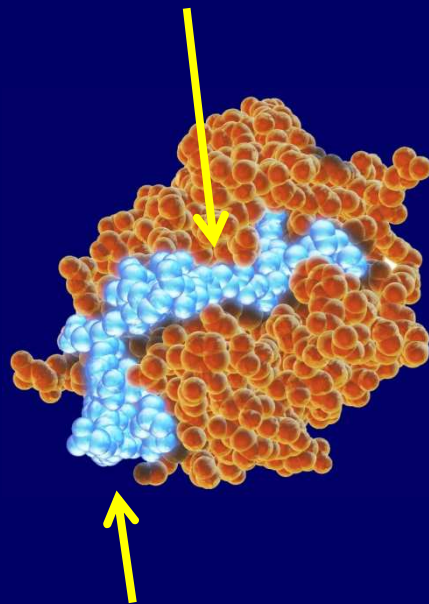
	НФ гепарин	НМ гепарины	Фондапаринукс
Действие через антитромбин	+	+	+
Анти-Ха/ анти-IIa активность	1:1	2-4:1	анти-Ха
Всасывание при п/к введении	<40%	>90%	100%
Среднее $t_{1/2}$	~1-1,5 ч (в/венно) 8-12 ч (п/кожно)	3-6 ч	15-17 ч
Связывание с белками и клетками	+++	+	-
Взаимодействие с ТФ 4	+++	+	±
Коагулологический контроль	необходим	чаще не нужен	обычно не нужен
Выведение	в основном РЭС, немного почки	почки	почки
Антидот	+	±	-
Иммунная тромбоцитопения	возможна	реже	маловероятна



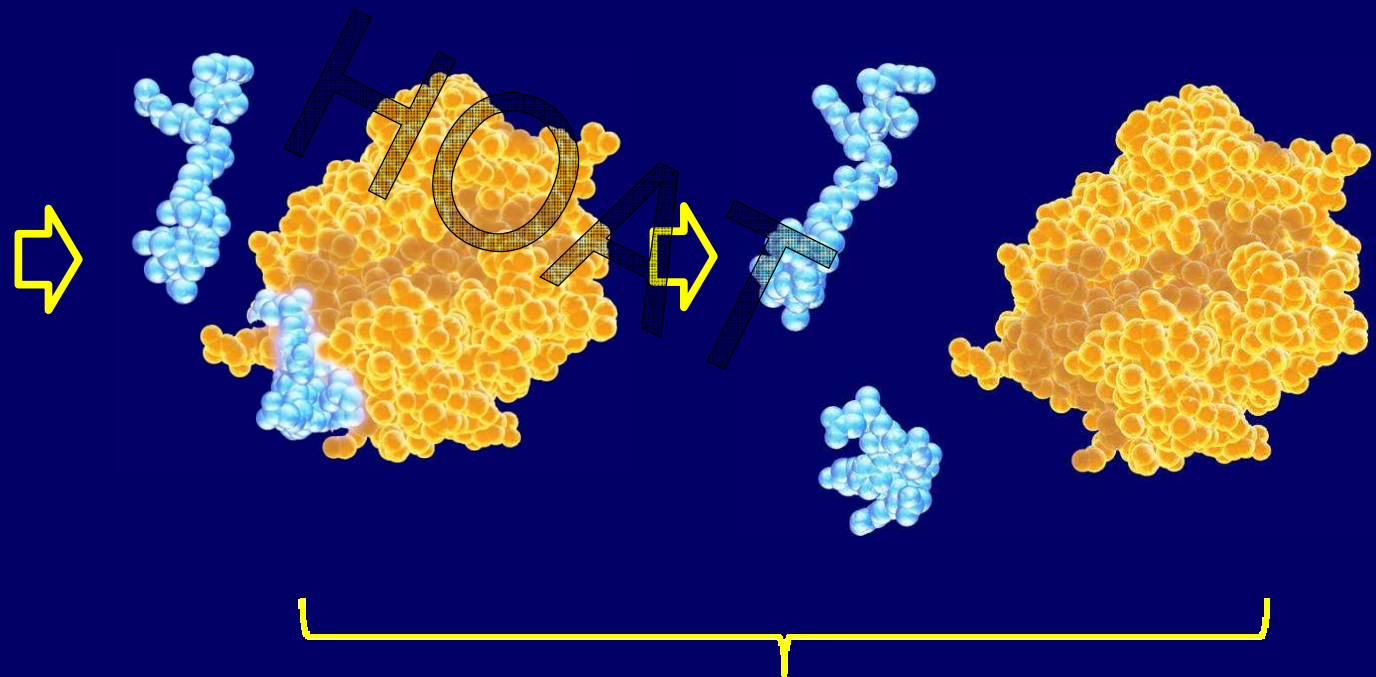
# Механизм действия бивалирудина –

бивалентный прямой ингибитор тромбина,  
специфичный, с высоким сродством

Каталитический  
центр  
молекулы  
тромбина



Участок  
соединения  
с фибрином  
(экзосайт 1)



Медленное освобождение  
молекулы тромбина,  
которая восстанавливает свои функции

Механизм действия бивалирудина –  
бивалентный прямой ингибитор тромбина,  
специфичный, с высоким сродством



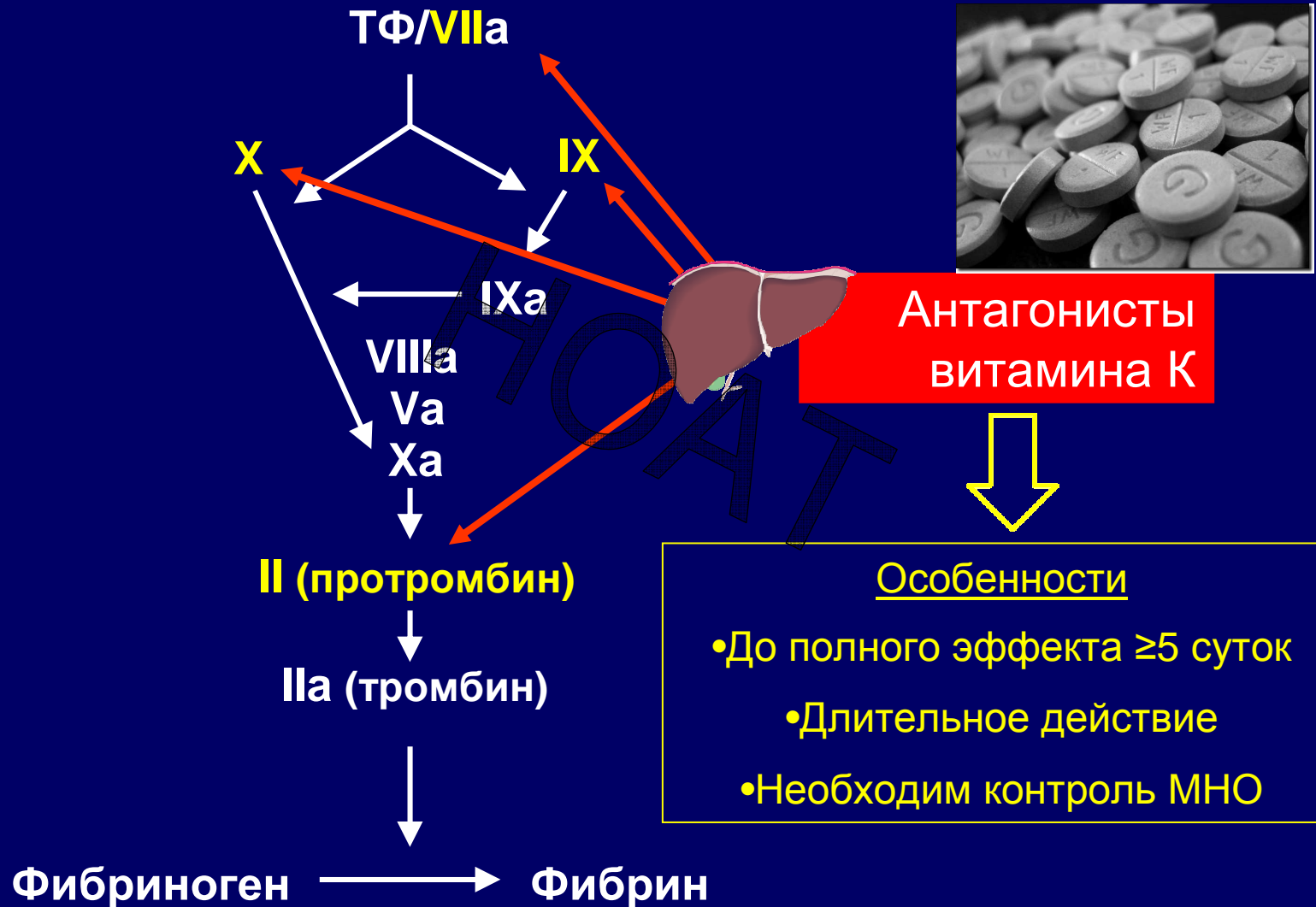
Вытесняет тромбин из связи с фибрином

Действует на циркулирующий тромбин  
и тромбин, связанный с тромбом

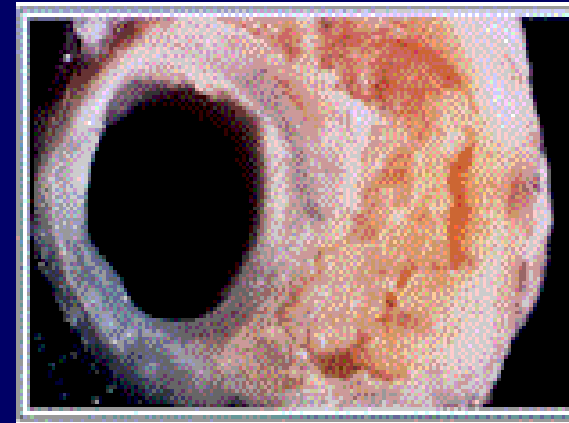
# Свойства бивалирудина

Действие через антитромбин	- (прямой ингибитор тромбина)
Анти-Xa/ анти-IIa активность	только анти-IIa, <b>обратимо</b>
Биодоступность	100% (только в/в введение)
Среднее $t_{1/2}$	<b>25 минут</b>
Связывание с белками и клетками	-
Взаимодействие с ТФ 4	-
Коагулологический контроль	возможен (АВС, АЧТВ), но не требуется (эффект предсказуем)
Выведение	<b>почки</b> , протеолиз
Антидот	-
Иммунная тромбоцитопения	не бывает, применяют для лечения

# Антикоагулянты для приема внутрь при ИБС



# Предупреждение тромботических осложнений при стабильной ИБС



## Антиагреганты

- Ацетилсалициловая кислота
- Клопидогрел

НОАТ

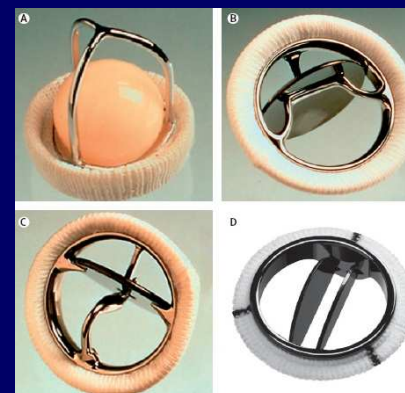
## Антикоагулянты

- Антагонисты витамина К с МНО 2-3

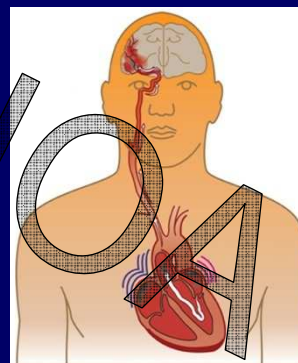
## Антагонисты витамина К при ИБС

- непереносимость аспирина и/или клопидогрела

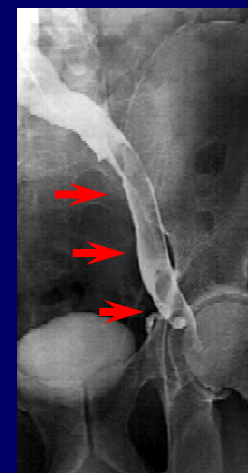
- механические протезы клапанов сердца



- фибрилляция предсердий с повышенным риском кардиоэмболического инсульта или свежий тромб в левом желудочке при ИМ



- недавно перенесенный ТГВ/ТЭЛА



# Формы острого коронарного синдрома

Недавние симптомы ишемии миокарда

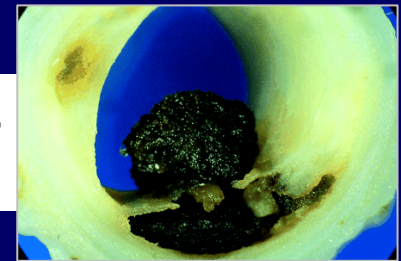
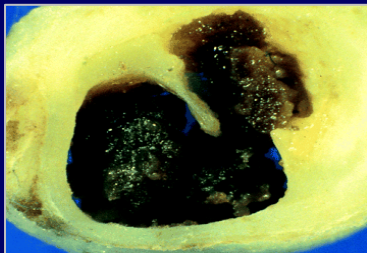


## Острый коронарный синдром

НОАТ

↑ ST >20 мин

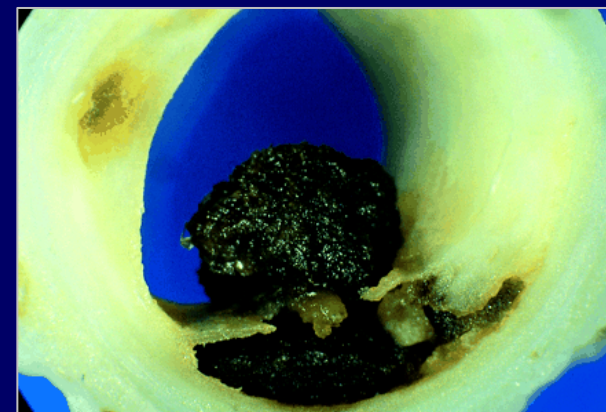
Нет стойкого ↑ ST



# Патогенетическое лечение ОКС без стойких $\uparrow$ ST

## Раннее (острое)

- в первые 24-72 ч от боли
- обычно до 1 недели



## Антиагреганты

- Ацетилсалициловая кислота
- + Блокатор  $2P\Upsilon_{12}$  рецепторов
  - клопидогрел
  - тикагрелор
  - prasugrel (только при ЧКВ)
- ± Блокатор ГП IIb/IIIa (только при ЧКВ)

## Антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин в/в
- Низкомолекулярные гепарины п/к
- Фондапаринукс п/к
- Бивалирудин в/в (первичное ЧКВ)

Реваскуляризация миокарда



# Длительное антитромботическое лечение ОКС без ↑ ST

## Голометаллический стент

### Неинвазивное лечение

- Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162) неопределенно долго

+ Блокатор 2PY<sub>12</sub> рецепторов идеально до 1 года (США), 1 год (Европа)

### Стент, выделяющий лекарства

- Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162) неопределенно долго

(США: в первый месяц возможно 162-325 мг/сутки)\*

+ Блокатор 2PY<sub>12</sub> рецепторов идеально до 1 года (США), 1 год (Европа)

- Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162) неопределенно долго

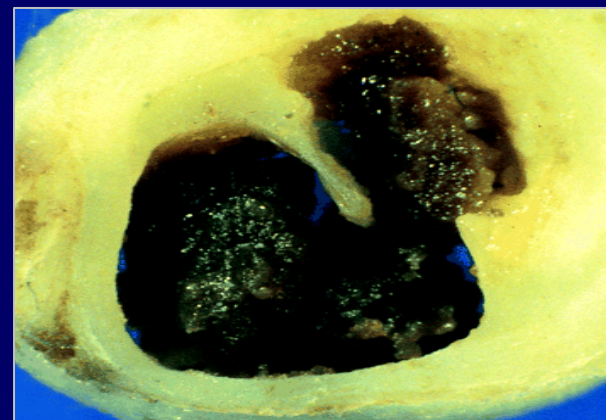
(США: в первые 3-6 месяцев возможно 162-325 мг/сутки)\*

+ Блокатор 2PY<sub>12</sub> рецепторов как минимум 1 год

\* если нет высокого риска кровотечений

# Патогенетическое лечение ОКС с $\uparrow$ ST

Реперфузионное лечение



## Антиагреганты

- Ацетилсалициловая кислота
- + Блокатор  $2P\Upsilon_{12}$  рецепторов
  - клопидогрел
  - тикагрелор (первичное ЧКВ)
  - prasugrel (первичное ЧКВ)
- ± Блокаторы ГП IIb/IIIa  
(только при ЧКВ)

## Антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин в/в
- Низкомолекулярные гепарины п/к
- Фондапаринукс п/к
- Бивалирудин в/в (первичное ЧКВ)

# Длительное анти тромботическое лечение ОКС с ↑ ST

Тромболизис,  
ангиопластика без стента,  
нет реперфузионного лечения

- Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162) неопределенно долго

+ Клопидогрел 75  
14-28 суток  
(и вплоть до 1 года)\*

Голометаллический стент

- Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162) неопределенно долго

(США: в первый  
месяц возможно  
162-325 мг/сутки)\*

+ Блокатор 2P<sub>Y</sub><sub>12</sub>  
рецепторов  
как минимум 1 год\*\*

Стент, выделяющий лекарства

- Ацетилсалициловая кислота 75-100 (162) неопределенно долго

(США в первые  
3-6 месяцев возможно  
162-325 мг/сутки)\*

+ Блокатор 2P<sub>Y</sub><sub>12</sub>  
рецепторов  
как минимум 1 год

\* если нет высокого риска кровотечений

\*\* при высоком риске кровотечений от 2 до 4 недель

## Вторичная профилактика острого коронарного синдрома

Наиболее эффективно, но больше кровотечений

- Аспирин 75-100 + клопидогрел 75

или

- Антагонисты витамина К с МНО 2-2,5 + аспирин 75

или

- Антагонисты витамина К с МНО 2,5-3,5

Менее эффективно, но меньше риск кровотечений

- Аспирин 75-100

или

- Клопидогрел 75

или

- Антагонисты витамина К с МНО 2-3