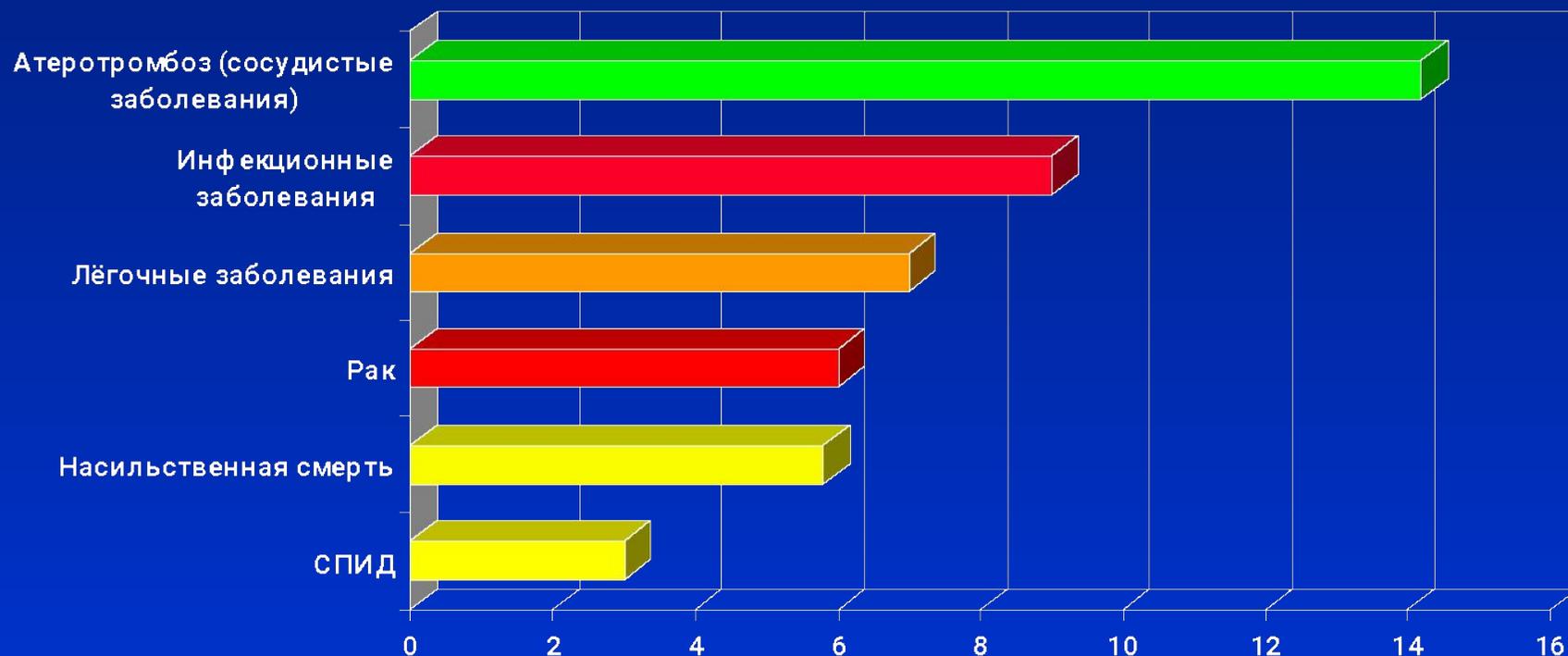


# Атеротромбоз:

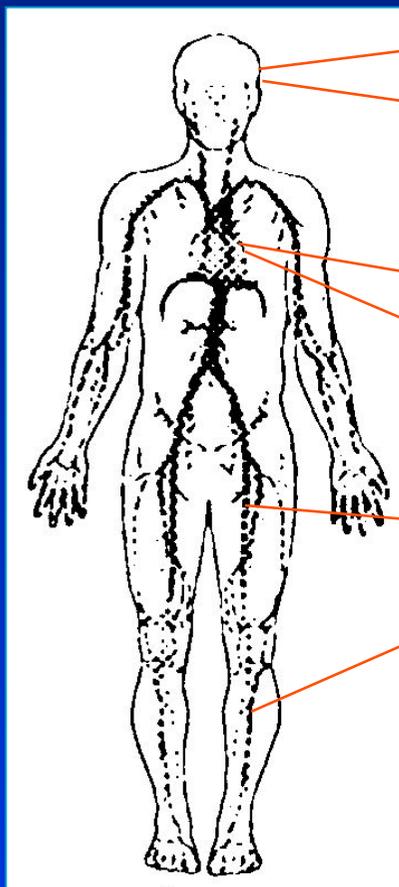
## Основные причины смертности по всему миру\*



\* В девяти областях мира, включая развитые и развивающиеся страны, определённых ВОЗ

Количество смертей (x 10<sup>8</sup>)

# Основные клинические проявления АТЕРОТРОМБОЗА



- Транзиторные ишемические атаки
- Ишемический инсульт

- Стенокардия (СС, ОКС, НС)
- Инфаркт миокарда

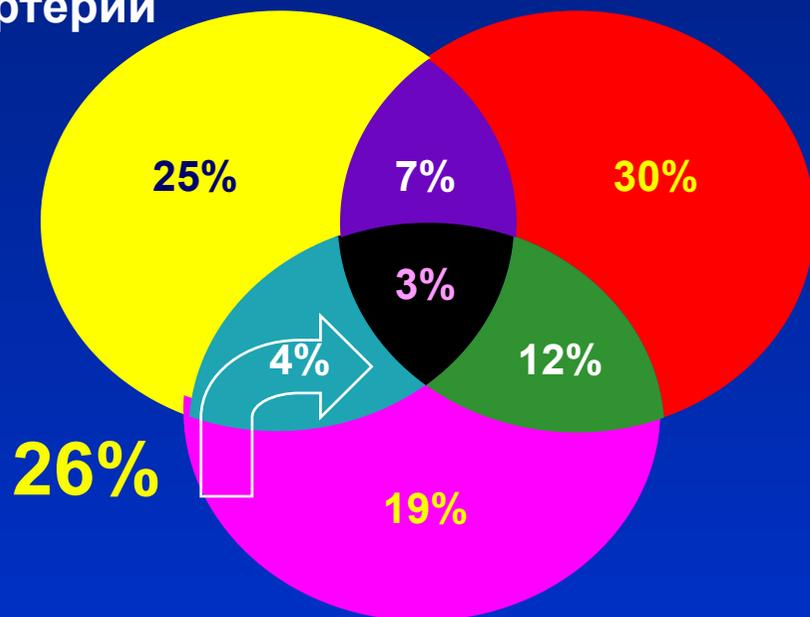
- перемежающаяся хромота

- Критическая ишемия, боль в покое, некроз, гангрена

Внезапная  
смерть

# Частота поражения артериальных бассейнов при атеротромбозе

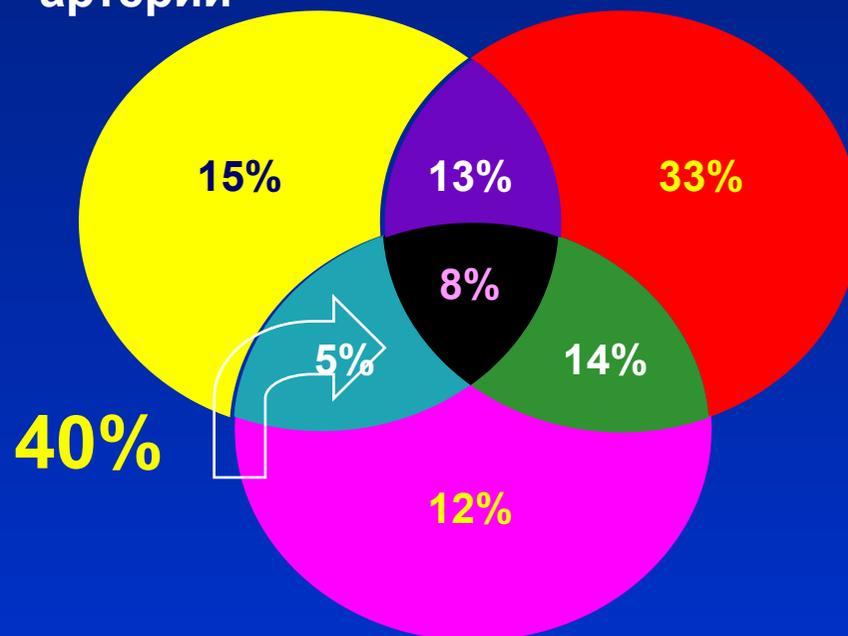
Церебральные артерии ИБС



Периф. артерии

**CAPRIE**

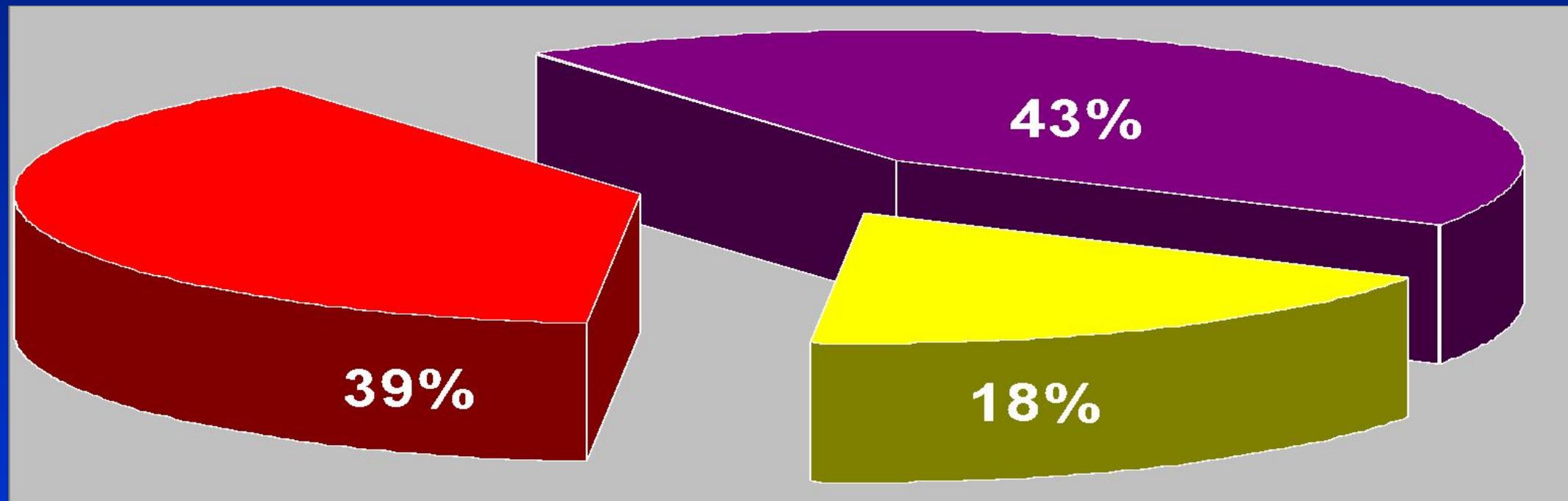
Церебральные артерии ИБС



Периф. артерии

**Aronow & Ahn**

# Причины смерти в течение 30 дней после перенесенного инсульта



■ Смерть от инсульта

■ Сердечная смерть

■ Другая причина



# Острый коронарный синдром

*РНПЦ «Кардиология». Лаборатория хирургии сердца  
Разбор клинических случаев. . .*

**ОКС** – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ или нестабильную стенокардию.

**Включает в себя понятия:**

**нестабильная стенокардия**

- с подъемом сегмента ST
- без подъема сегмента ST

**ОИМ**, диагностированный по изменениям ферментов и других маркеров ишемического повреждения миокарда, по поздним ЭКГ признакам (Q ИМ или non Q ИМ)

# Стабильная и нестабильная бляшки



# Факторы, способствующие развитию дестабилизации атеросклеротических бляшек

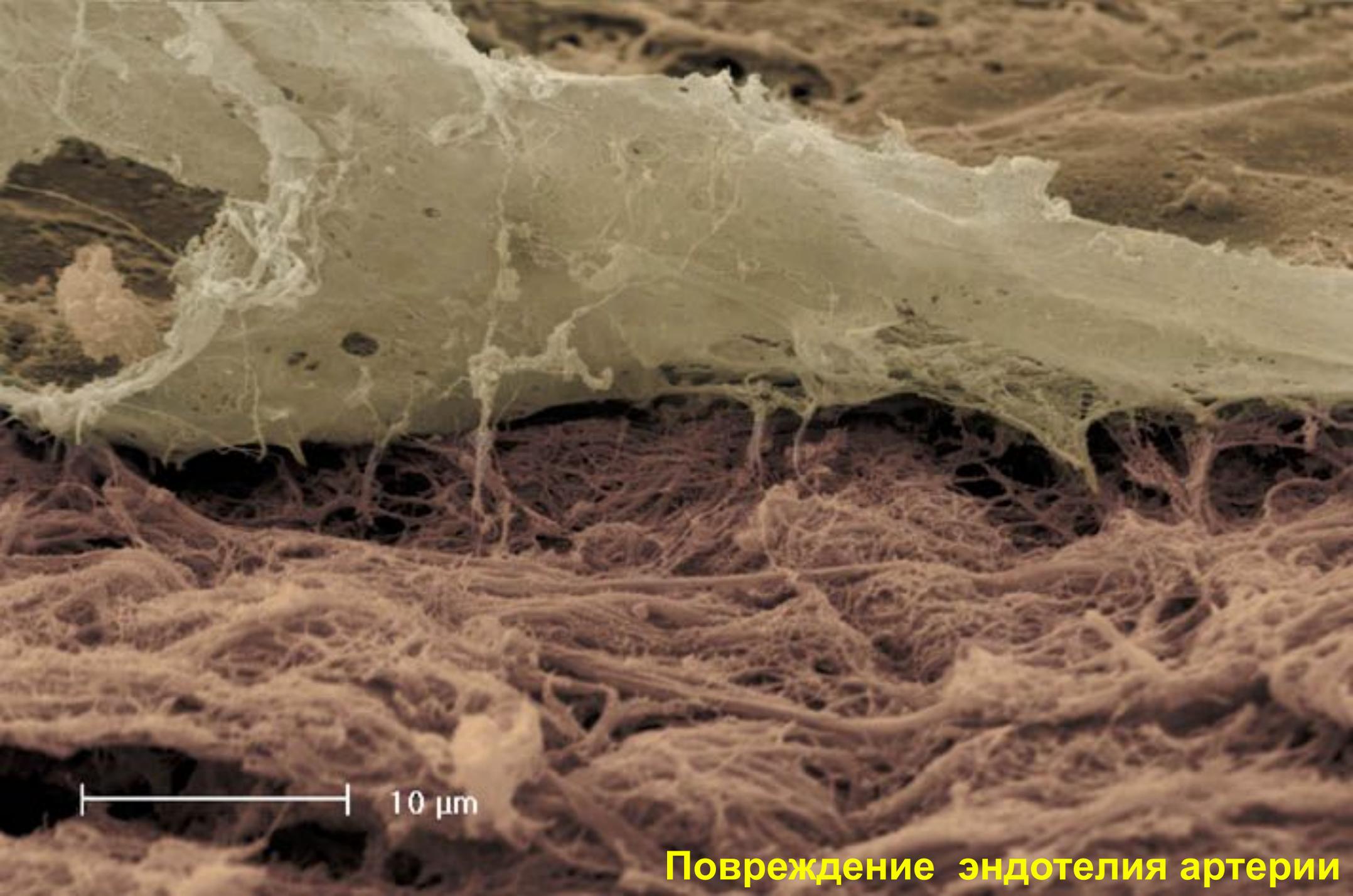


# Факторы риска разрыва бляшки





**Поперечное сечение стенки здоровой  
артерии с интактным эндотелием**



10  $\mu\text{m}$

**Повреждение эндотелия артерии**



## **А**КТИВАЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ

Увеличение способности клеток к адгезии и снижение деформируемости, взаимодействие клеток с эндотелием, обструкция артериол

 *Plagg-effect*



## **Н**АРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ

Снижение деформируемости - повышение ригидности Э, увеличение скорости агрегации и повышение агрегационных свойств эритроцитов



*Slagge fenomen*

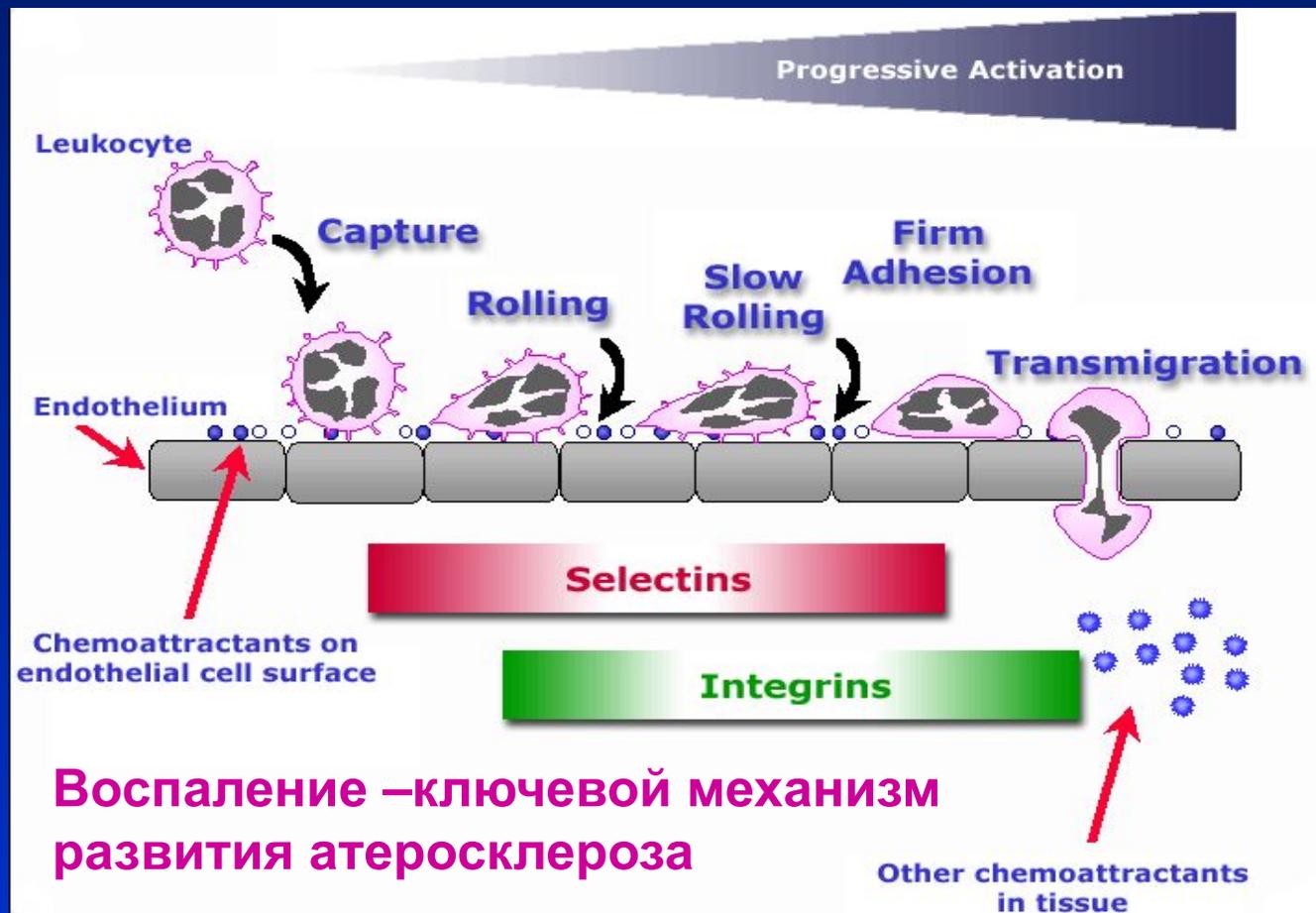


## **Н**АРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ТРОМБОЦИТОВ



*Trombos*

# ЛЕЙКОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО

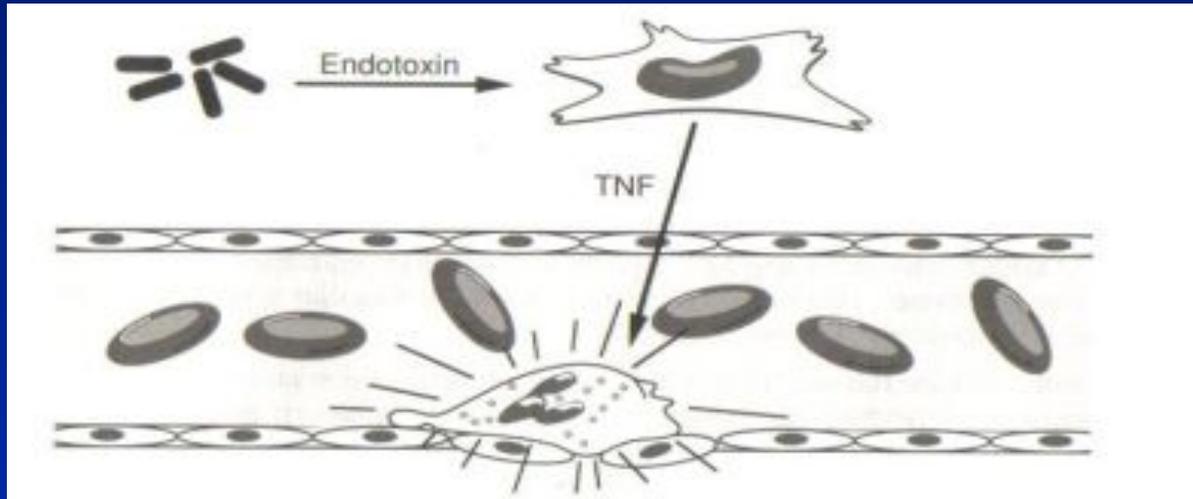


Диаметр  
лейкоцита –  
80 – 100 мкм

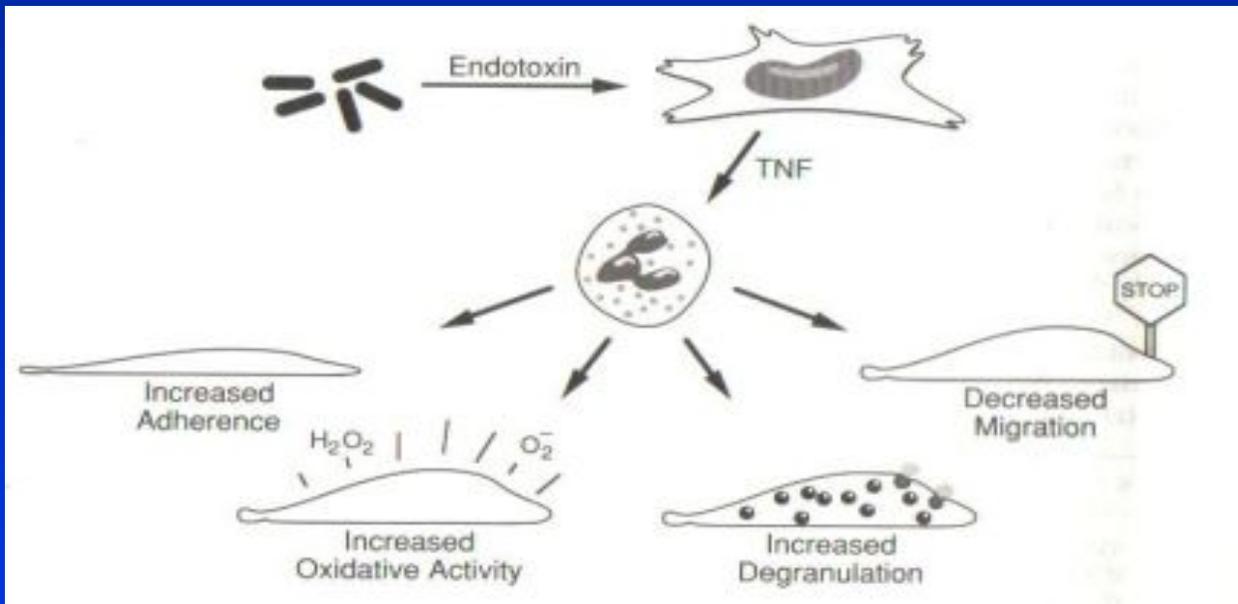
Воспаление – ключевой механизм  
развития атеросклероза

Этапы формирования атеросклеротической бляшки - проявление воспалительной реакции на различные факторы риска атерогенеза, которые вызывают высвобождение растворимых молекул адгезии и хемотаксических факторов, обуславливающих адгезию моноцитов на эндотелии и их миграцию в стенку сосудов. Превращение моноцитов в макрофаги и захват ими липопротеидов приводит к образованию жировой полоски. В последующем происходят миграция других воспалительных клеток и формирование атеросклеротической бляшки.

# ЛЕЙКОЦИТЫ И ЦИТОКИНЫ



Провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин-1 $\beta$ , продуцируемые мононуклеарами в ответ на эндогенный стимул вызывают активацию нейтрофилов и повреждение сосудистого эндотелия



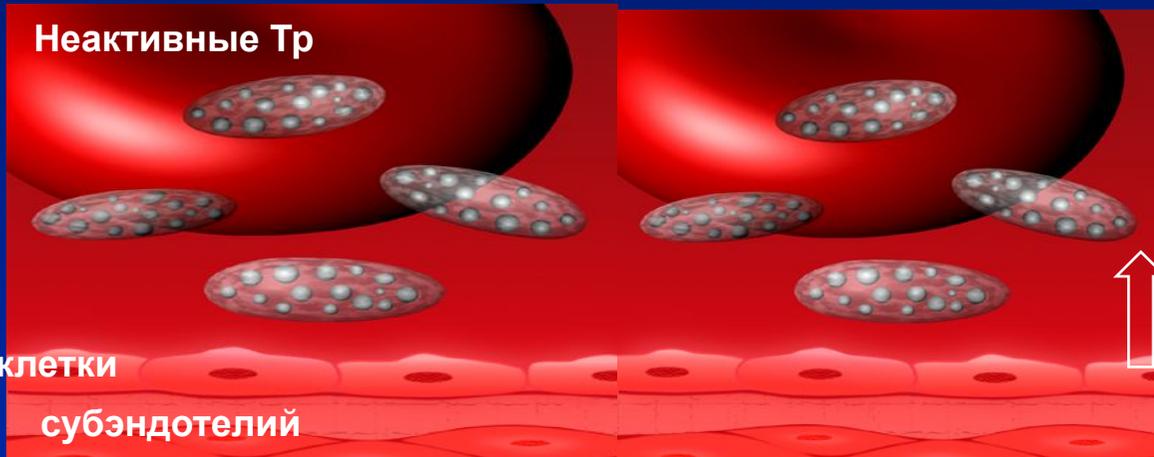
TNF- $\alpha$  – увеличивает адгезию полиморфноядерных нейтрофилов ( ПМН ), дегрануляцию, оксидантную активность и резко снижает непрямую и прямую миграцию ПМН

# АДГЕЗИЯ И АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

НО ПЦ



Эндотелиальные клетки

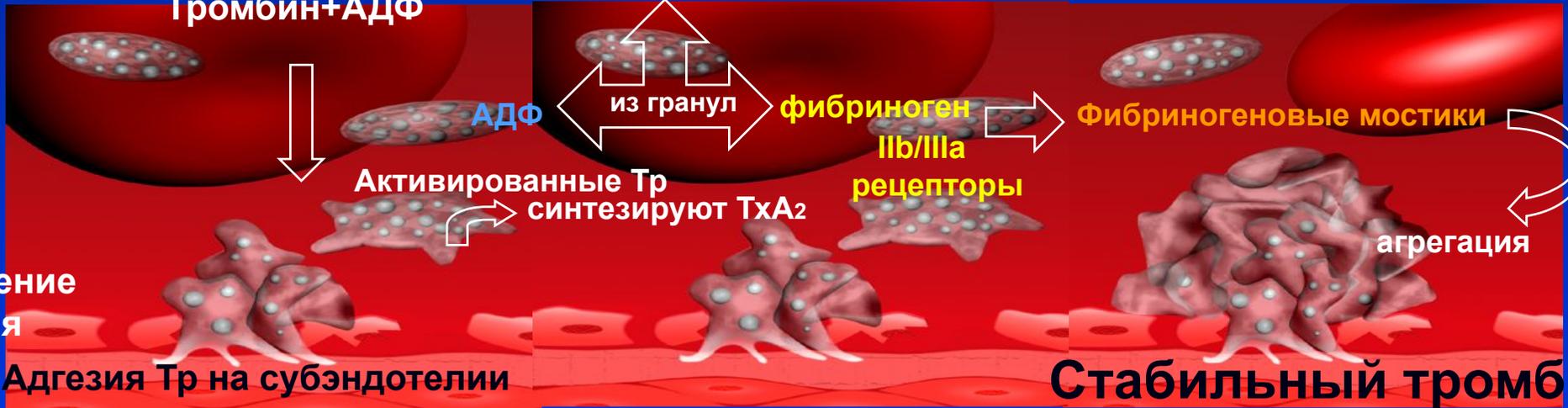


CD39  $\rightleftharpoons$  АДФ  $\rightleftharpoons$  АМФ



Тромбоцитарный фактор

Тромбин+АДФ



Повреждение эндотелия

Адгезия Тр на субэндотелии

Стабильный тромб

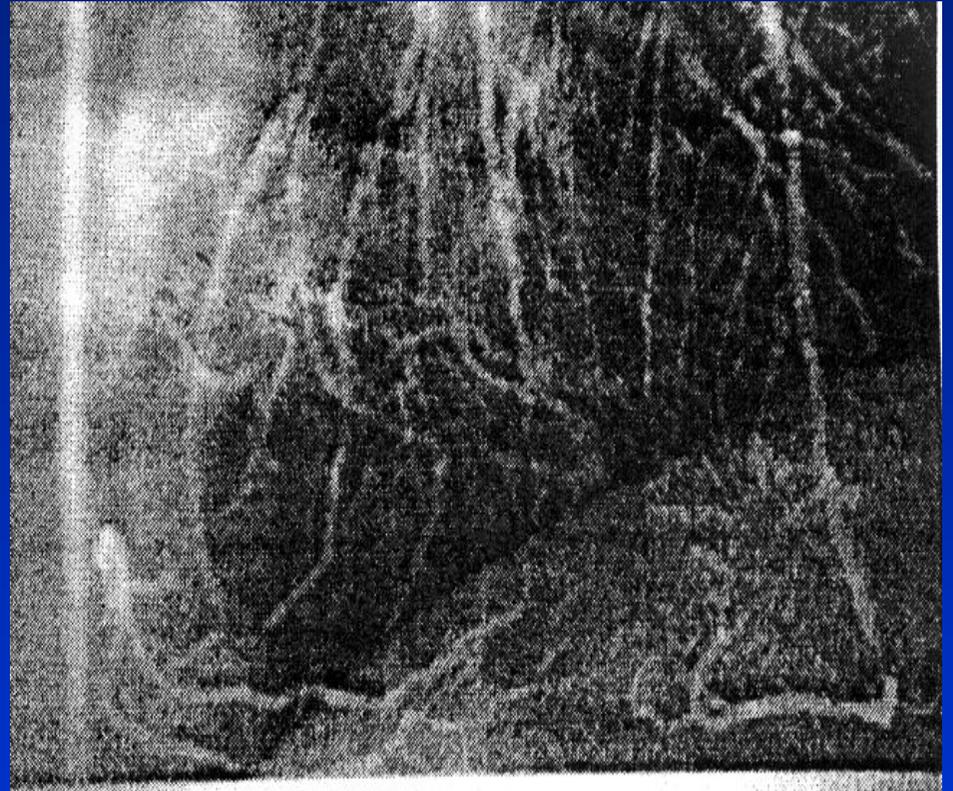
в результате взаимодействия коллагена, ф-ра Виллебранда и фибронектина с рецепторами Тр

# Коронарограммы

---



Неэффективные  
коллатерали



Эффективные  
коллатерали

# Коронарограммы



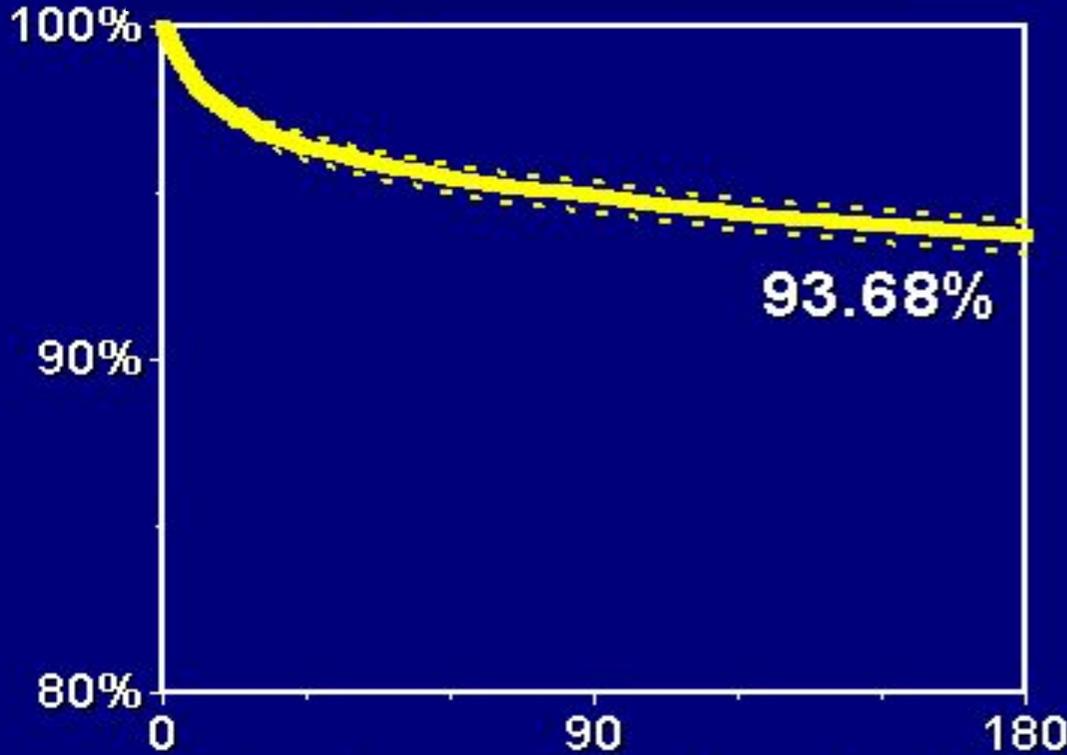
**ЛКА**



**Окклюзия ЛКА**

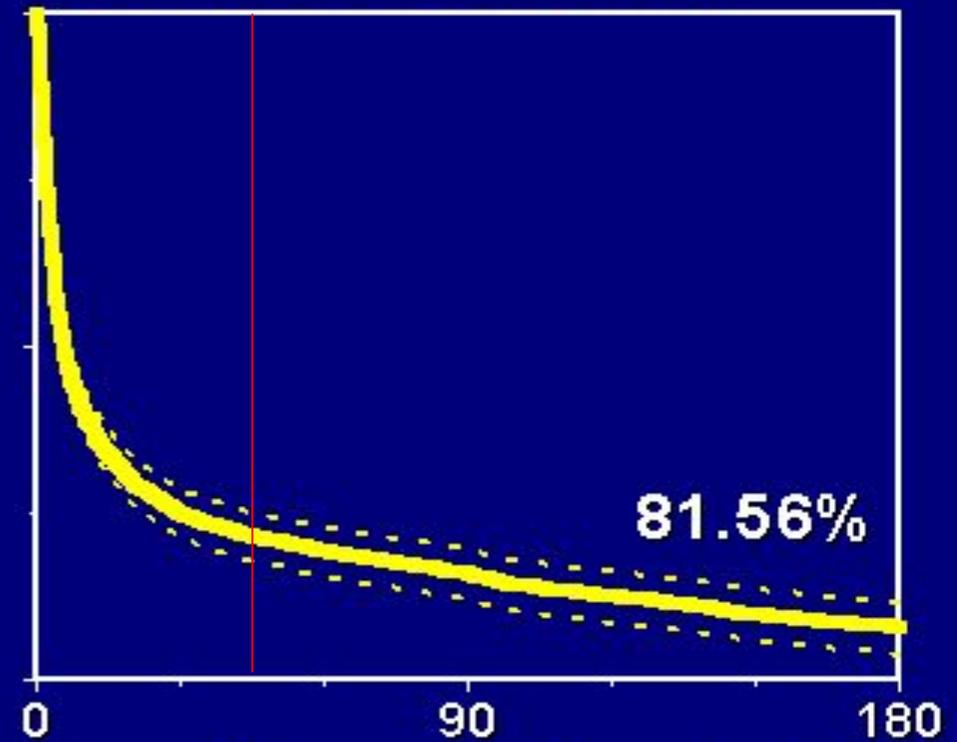
# Прогноз при нестабильной стенокардии / ИМ без подъема сегмента ST

Выживаемость при ИМ



Период наблюдения (дни)

Выживаемость при НС

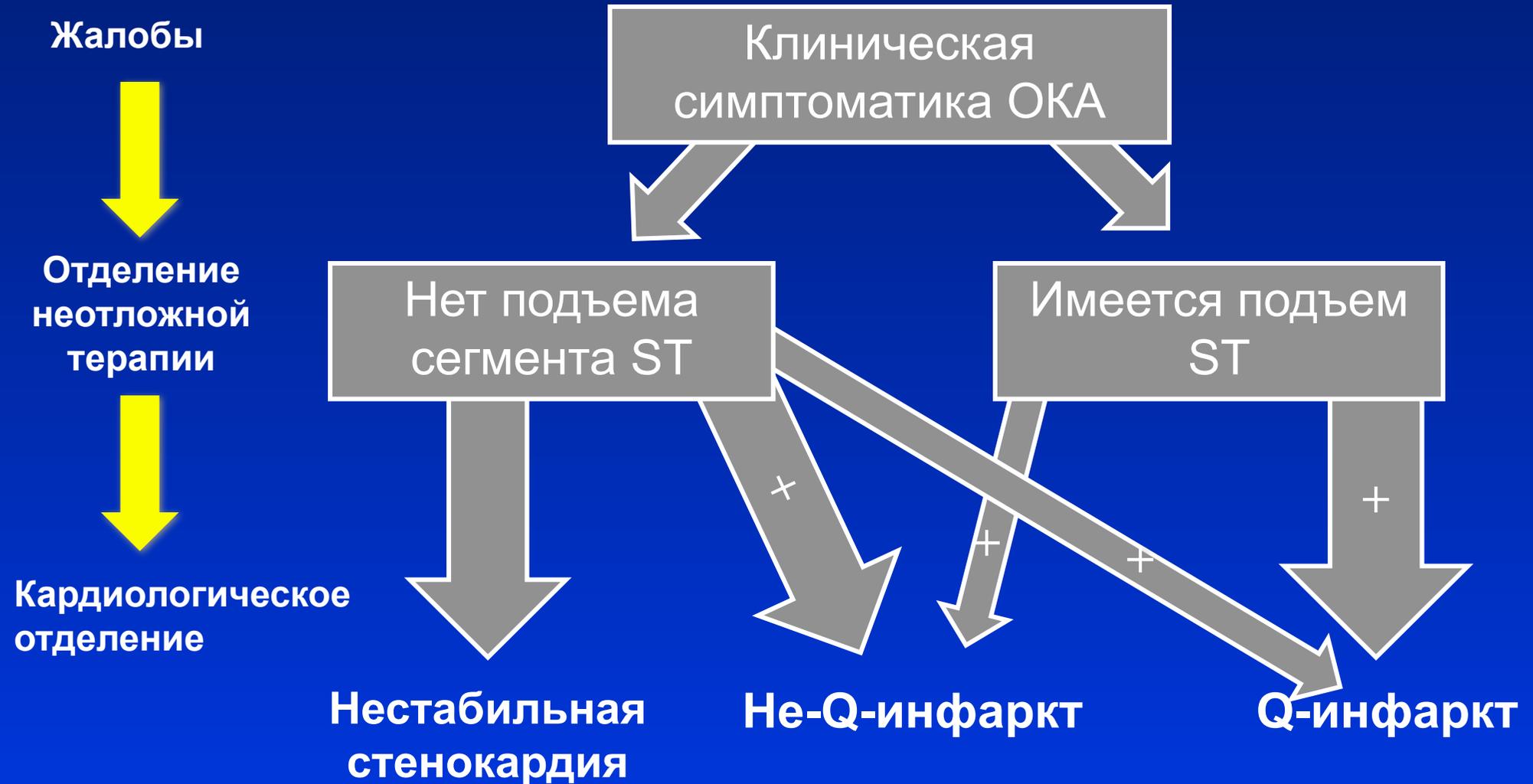


Период наблюдения (дни)

# ДИАГНОЗ ОКС ПРАВОМОЧЕН ДЛЯ ВРАЧЕЙ :

- БРИГАД СКОРОЙ ПОМОЩИ
- ПРИЁМНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
- РЕАНИМАЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЙ И БЛОКОВ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВЫЕ ЧАСЫ КОНТАКТА С ПАЦИЕНТОМ

# Классификация Острых Коронарных Синдромов



(⊕ : наличие маркеров повреждения миокарда)

# БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ:

## МАРКЕРЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА:

NHAMES III	● <b>МИОГЛОБИН</b>	<b>3,3 – 6 – 20 (ЧАСЫ)</b>
ICAM I	● <b>КФК</b>	5 -16 - 105
ECAT	● <b>МВ-КФК</b>	<b>4 - 14 - 87</b>
TIMI II A	● <b>TnT</b>	5 - 18 - 172
FRIS	● <b>TnI</b>	<b>4,5 -19 - 168</b>
OPUS-TIMI	● <b>h-FABP</b>	3 - 18 - 30

## МАРКЕР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ:

- **C-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК > 4 МГ/Л** —ФАКТОР РИСКА

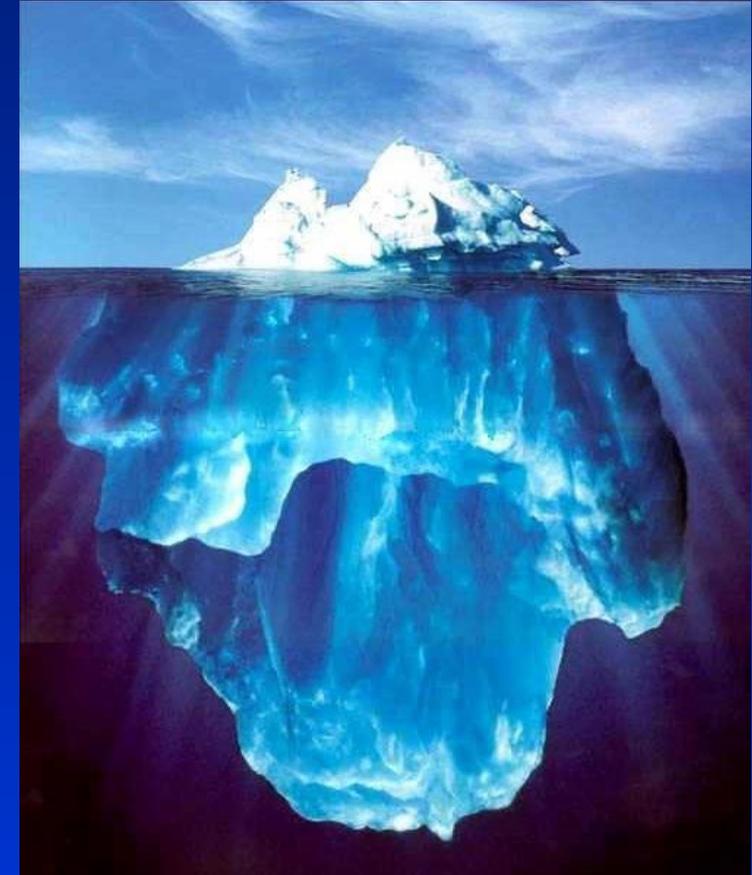
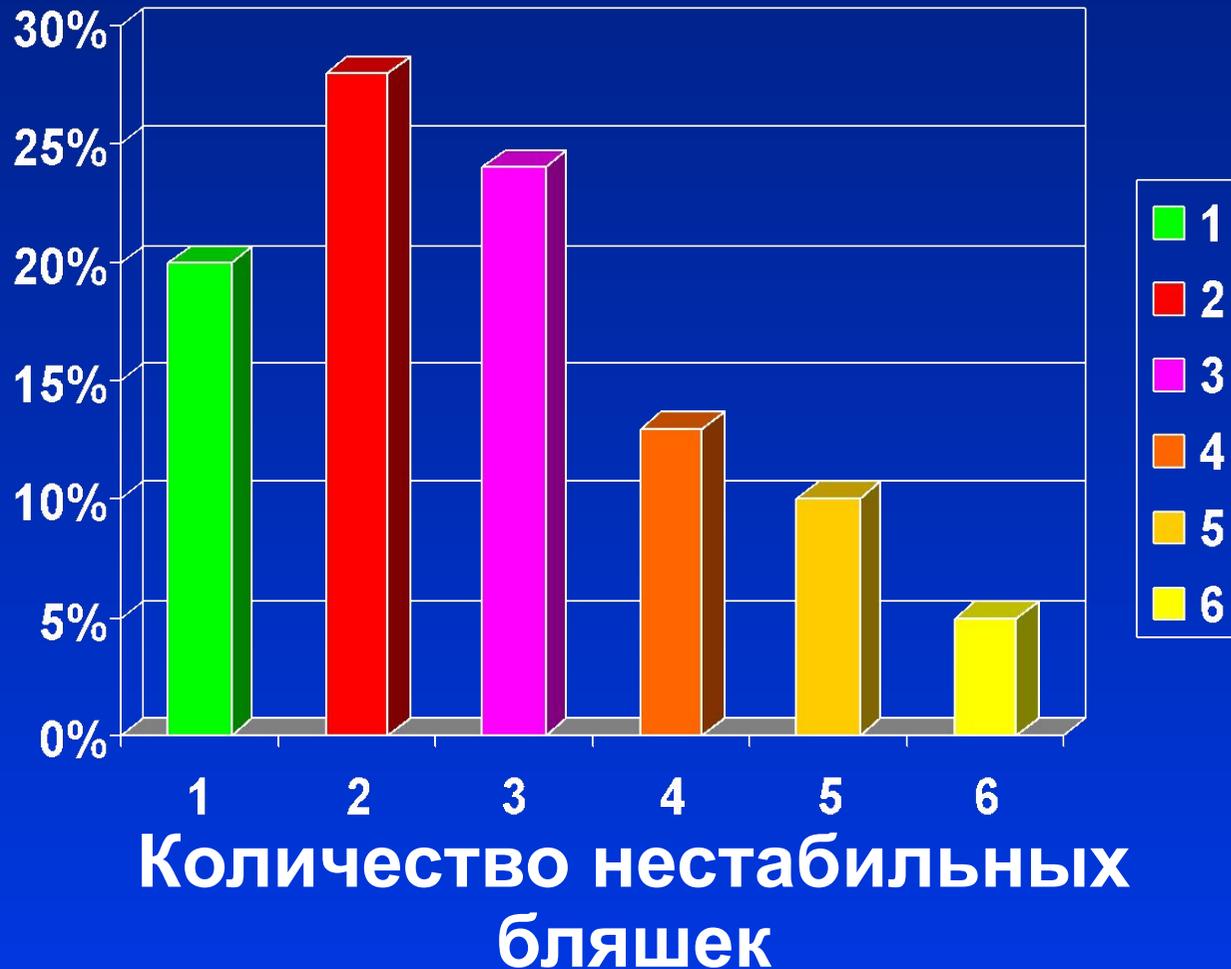
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ **НС, ИМ, ИНТРА -**, ПОСЛЕ-ОПЕРАЦИОННЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И РЕСТЕНОЗОВ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ И **АКШ**

# Повышение уровня тропонина свидетельствует о ВЫСОКОМ риске смерти у пациента с ОКС

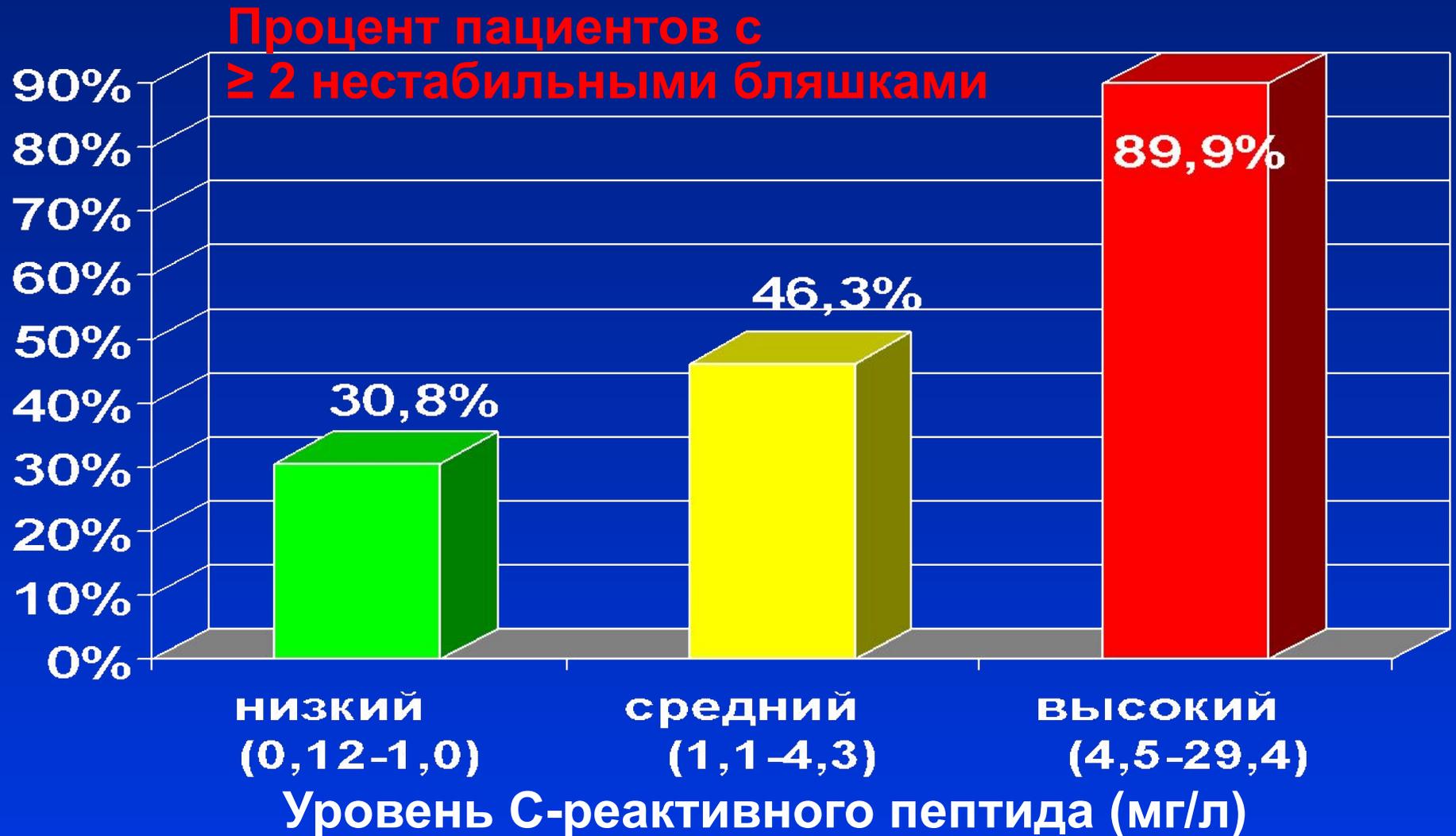


# Изменение концепции «одной нестабильной бляшки» на концепцию «мультифокального воспаления»

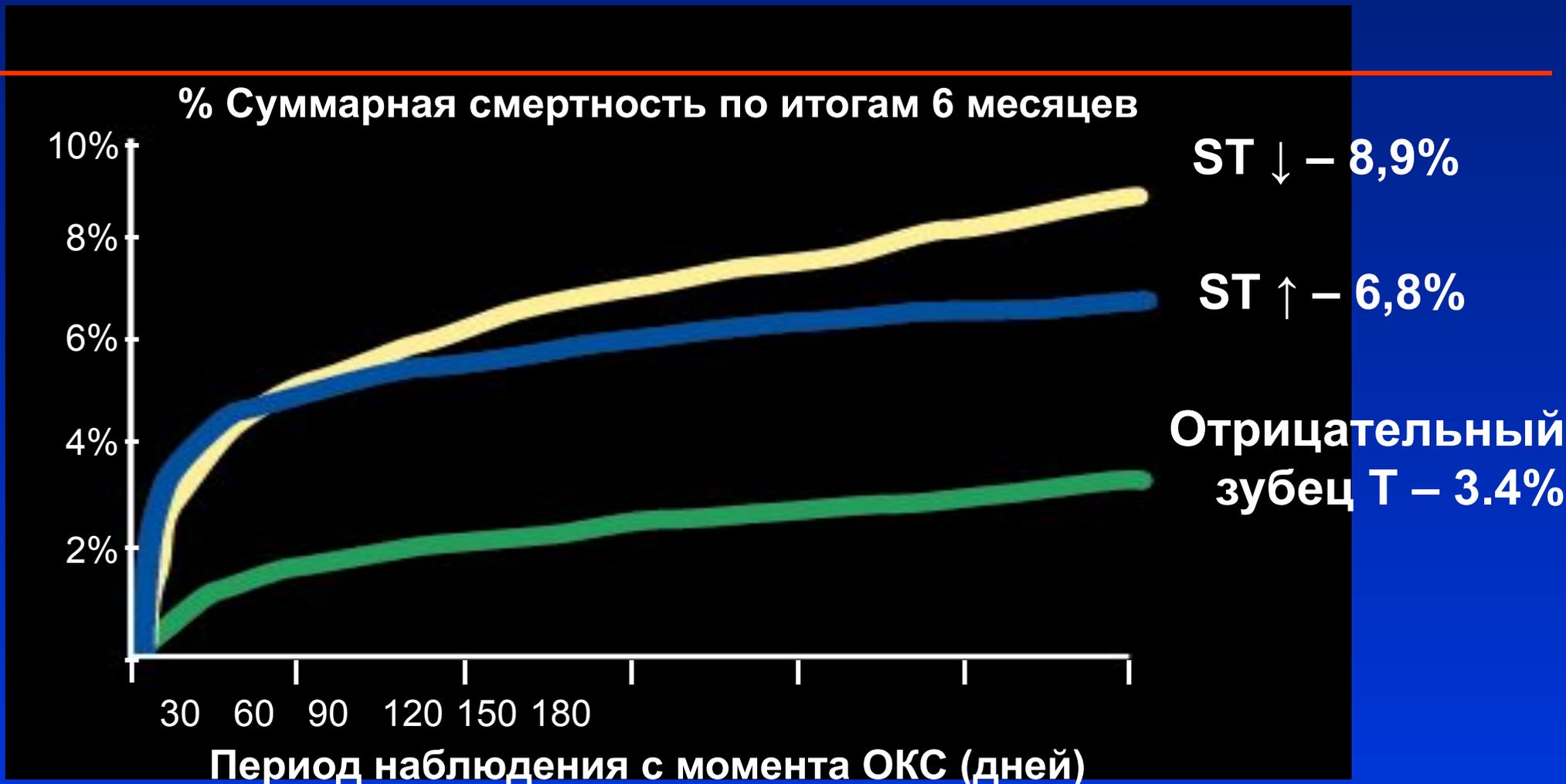
80% пац-в  $\geq 2$  нестабильные бляшки



# С-реактивный пептид – новый тест для оценки прогноза больных с ОКС



# Наличие депрессии сегмента ST свидетельствует о более высоком



# КРИТЕРИИ СТЕПЕНИ РИСКА ТРАНСФОРМАЦИИ ИС В ОИМ

## ВЫСОКИЙ РИСК:

- АНГИНОЗНЫЙ ПРИСТУП В ПОКОЕ > 20 МИН.
- СЕРДЕЧНАЯ АСТМА ИЛИ ОТЁК ЛЁГКИХ
- СТЕНОКАРДИЯ ПОКОЯ С ТРАНЗИТОРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ST > 1 ММ
- СТЕНОКАРДИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩАЯСЯ ДИНАМИКОЙ ШУМА МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ
- СТЕНОКАРДИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩАЯСЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ

## НИЗКИЙ РИСК: ( ПРИСУТСТВУЕТ ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ )

- УВЕЛИЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ, ТЯЖЕСТИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ СТЕНОКАРДИИ
- СНИЖЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗНАГРУЗКЕ И НИТРОГЛИЦЕРИНУ
- ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШАЯ СТЕНОКАРДИЯ > 4 НЕДЕЛЬ

# Тактика лечения пациента с ОКС в зависимости от категории риска

На этапе СП: Нитроглицерин + Промедол или Морфий  
+ Аспирин 250 мг + Клопидогрель 300 мг

## Высокий риск:

(+) тропонин,  $\Delta$  ST,  
рецидивирующая ишемия,  
сердечная недостаточность,  
предшествующая  
реваскуляризация

Плавикс + Инфузия ингибитора  
IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов  
+

**Инвазивная стратегия**

## Низкий риск:

(-) ЭКГ, (-) маркеры  
некроза миокарда

**Консервативная  
стратегия**



- АДЕКВАТНОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ (НАРКОТИКИ, НЕЙРОЛЕПТАНАЛГЕЗИЯ)
- **АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ**
- ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ НИТРОГЛИЦЕРИНА
- НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ ИЛИ ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ НЕ-ФРАКЦИОНИРОВАННЫМ ГЕПАРИНОМ
- БЕТА-БЛОКАТОРЫ
- ИНГИБИТОРЫ АПФ
- НИТРАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ
- **СТАТИНЫ**

# **NB!**

**ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
у пациентов с ОКС без подъёма ST  
противопоказана  
из-за опасности эмболизации  
дистальных отделов**

# Препараты, достоверно снижающие смертность при ОКС

---

Относительное  
снижение  
смертности

**Аспирин**

**23%**

**β-блокаторы**

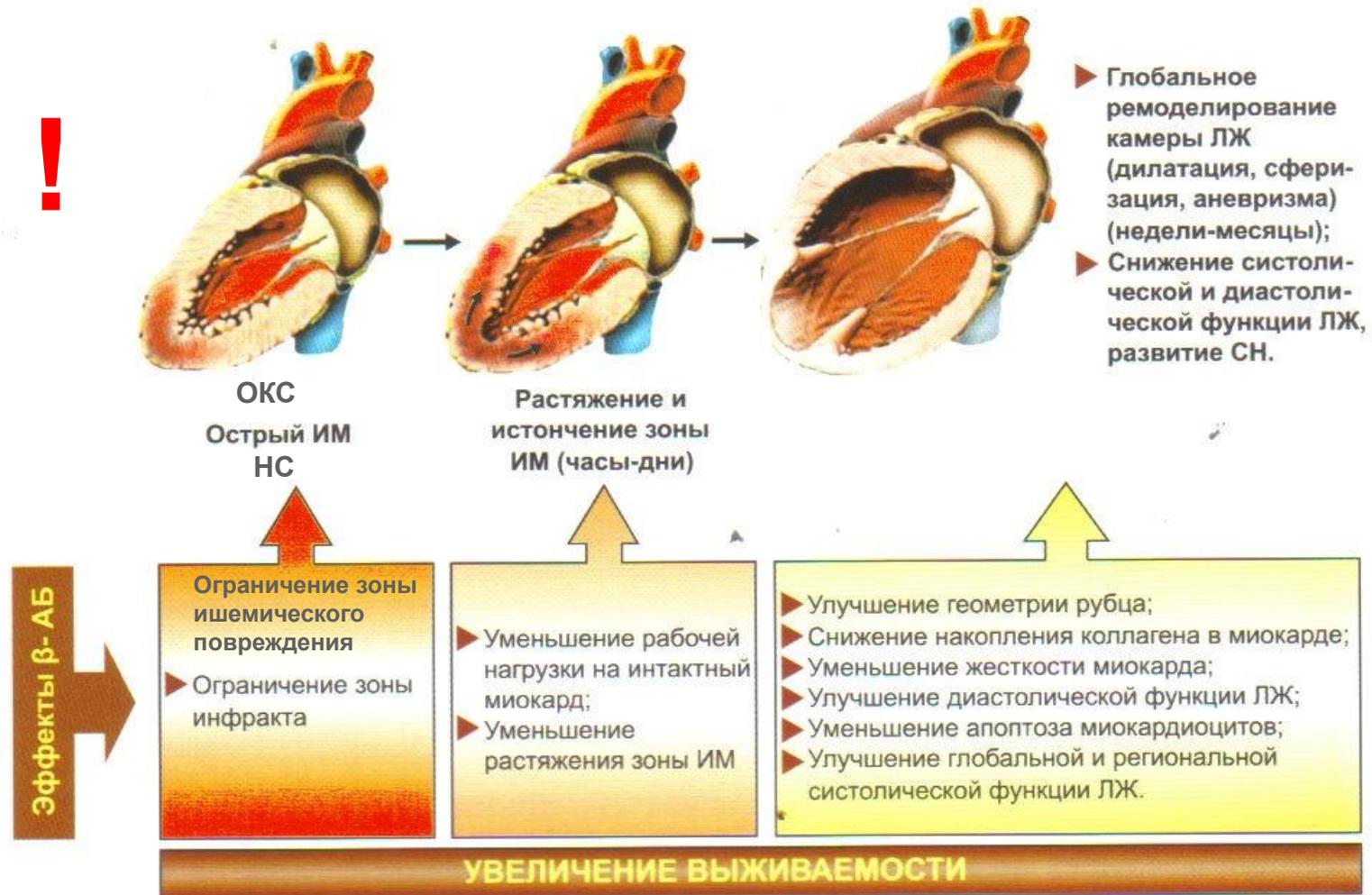
**48%**

**Ингибиторы АПФ**

**36,5%**

# Бета-блокаторы рекомендуются как препараты первой линии у всех пациентов при всех вариантах ОКС при отсутствии индивидуальных противопоказаний

**NB !**



# Параметры, определяющие индивидуальные различия между бета-адреноблокаторами

- Кардиоселективность
- Внутренняя симпатическая активность
- Мембраностабилизирующие свойства
- Вазодилатирующие свойства
- Растворимость в липидах и воде
- Влияние на агрегацию тромбоцитов
- Продолжительность действия

# Эффекты стимуляции $\beta$ - адренорецепторов.

Тип адренорецептора	Локализация	Результат стимуляции
$\beta$ 1 -рецепторы	синусовый узел миокард коронарные артерии атриовентрикулярный (АВ) узел пучок и ножки Гиса печень, скелетные мышцы	Повышение возбудимости, Увеличение ЧСС и силы Расширение Увеличение проводимости  Повышение автоматизма Увеличение гликогенеза
$\beta$ 2 -рецепторы	артериолы, артерии, вены мускулатура бронхов матка беременной женщины островки Лангерганса ( $\beta$ -кл) жировая ткань	Релаксация Расслабление Ослабление сокращений Повышение секреции инсул Увеличение липолиза
$\beta$ 1 и $\beta$ 2 - рецепторы	юктагломерулярный аппарат почек (ЮГА)	Увеличение высвобождения ренина

# Эффекты блокирования $\beta$ - адренорецепторов

Способность блокировать влияние медиаторов на  $\beta$ -адренорецепторы миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов с уменьшением образования цАМФ определяет фармадинамику  $\beta$  - адреноблокаторов – их отрицательное **ино-, батмо, дромо- и хронотропное действие, антиангинальный, гипотензивный и антиаритмический эффекты.**

Влияние на  $\beta$  2 -адренорецепторы обуславливает значительную часть побочных действий и противопоказаний к применению  $\beta$ -адреноблокаторов, в частности, **бронхоспазм, сужение периферических сосудов и увеличение общего периферического сопротивления**

# Характеристика $\beta$ - адреноблокаторов

## Липофильные

пропранолол, метопролол, бетаксолол

Карведилол

Быстрое и полное всасывание

Высокий “метаболизм первого прохождения через печень”

Выраженное связывание с белками плазмы

Интенсивный метаболизм в печени

Большое распределение в тканях

Короткий  $T_{1/2}$

## Гидрофильные

атенолол, соталол, надолол

Сложное и неполное всасывание

Низкое связывание с белками плазмы

Не метаболизируется в печени

Преимущественно ренальное выделение

Длительный  $T_{1/2}$

## Аминофильные - локрен

$\beta$ -адреноблокаторы классифицируются по продолжительности действия:

Длительного действия — **метапролол сукцинат, бисопролол, небиволол, карведилол, локрен**

Короткого — **метапролол тартрат, пропранолол**

Сверхкороткого - **ЭСМОЛОЛ.**

# Классификация $\beta$ -адренергических блокаторов

Некардиоселективные

Кардиоселективные

Некардиоселективные  
и кардиоселективные  
с  $\alpha 1$  блокирующим  
эффектом

без ВСМА \*

с ВСМА

без ВСМА

с ВСМА

без ВСМА

Пропранолол  
(НКС)

Пиндолол

Метопролол

Ацебутолол

Карведилол

Тимолол  
(НКС)

Оксспренолол

Атенолол (ГФ)

Целипролол

Лабетолол

Надолол (ГФ)  
(КС)

Бисопролол

Небиволол

Соталол

Бетаксоллол

Рекомендуемые при ОКС и ИМ:  
кардиоселективные  
без ВСМА  
короткодействующие  
предпочтительно липофильные  
при брадикардии – некардиоселективные с  $\alpha 1$   
блокирующими свойствами  
ВСМА – внутренняя симпатомиметическая  
активность

Противопоказаны при ОКС и ИМ:  
с ВСМА –  
Неблагоприятное влияние на прогноз

Рекомендации ESC, 2007;  
ACC / AHA, 2004, 2007

Национальные рекомендации Российского общества  
кардиологов, 2008

**КАРВЕДИЛОЛ** — препарат выбора при исходной брадикардии, фракции выброса менее 40%, сопутствующем СД 2 типа  
Лечение острых форм ИБС ( ОКС, нестабильная стенокардия, острый период инфаркта миокарда)

**Ожидаемые эффекты:**

- **Противовоспалительное и**
- **Антиоксидантное действие**
- Антиангинальное действие
- Уменьшение зон ишемического повреждения и размера ИМ
- Уменьшение нагрузки на интактную зону (снижение риска возникновения электрической нестабильности миокарда)
- Антиаритмический эффект
- Профилактика ОЧН ( улучшение диастолической и систолической функции ЛЖ
- Уменьшение апоптоза миокардиоцитов

**Способ применения и дозы препарата:**

- 3,125 мг 1 – раз в день - 2 дня
- 3,125 мг 2 раза в день – 7-10 дней
- 12,5 мг 1 раз в день, при необходимости
- 12,5 мг 2 раза в день
- **увеличение дозы до максимальной проводится с интервалом не менее 2 недель !**

# Классификация и фармакологические особенности ингибиторов АПФ

Препарат	Форма	Липофильность активного метаболита	Тканевая аффинность	Кратность приема в сутки	Элиминация через почки (%)
<b>Сульфгидрильная группа</b>					
Каптоприл	активная форма	+	+	3	95 #
Зофеноприл	пролекарство	+	+	2	60 *
<b>Карбоксильная группа</b>					
Эналаприл	пролекарство	+	+	2	88 #
Лизиноприл	активная форма	-	+	1	70 #
Рамиприл (ХАРТИЛ)	пролекарство	++	+++	1	85 #
Моэксиприл	пролекарство	+	+	1	Данные вариабельны #
Квинаприл	пролекарство	++	+++	2	75 #
Периндоприл	пролекарство	++	+++	1	75 #
Спирраприл	пролекарство	+	+	1	50 *
Трандолаприл	пролекарство	+	++	1	15 *
<b>Фосфинильная группа</b>					
Фозиноприл	пролекарство	++	+++	1	50 # **

# Противоишемическое действие ингибиторов АПФ при ОКС

- Действие на сосудистую стенку: коррекция функции эндотелия, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, замедление формирования неоинтимы, уменьшение вазоконстрикции (связано с ангиотензином II и эндотелином), вазодилатация (связанная с аккумуляцией брадикинина), увеличение продукции NO
- Уменьшение риска интракоронарного тромбоза, усиление фибринолиза
- Уменьшение постнагрузки ЛЖ
- Профилактика дилатации и ремоделирования ЛЖ
- Рекомендуемые препараты при ОКС : **каптоприл, лизиноприл, рамиприл, эналаприл, трандолаприл** (установленный благоприятный прогноз)
- При непереносимости ингибиторов АПФ рекомендовано использовать антагонисты рецепторов ангиотензина II : **ибесартан, кандесартан, валсартан**

**NB !** : тератогенный эффект ингибиторов АПФ во 2 триместре беременности: олигогидроамниония, пульмональная гипоплазия, пороки развития почек, задержка роста и внутриутробная гибель плода

# Рекомендуемые дозы ингибиторов АПФ у пациентов с ОКС

Препарат	Стартовая доза, мг	Поддерживающая доза, мг	Целевая доза, мг (крупные исследования, показавшие улучшение прогноза)
Каптоприл	6.25 x 3 р в день	25-50 x 3 р /день	50 x 3 р в день (SAVE - пост-инфарктные с систолической дисфункцией ЛЖ)
Эналаприл	2.5 в день	10 x 2 р/ день	10 x 2 р в день (SOLVD - CH)
Лизиноприл	2.5 в день	5-20 в день	32.5-35.0 в день (ATLAS - CH)
Рамиприл (ХАРТИЛ)	1.25-2.5 в день	2.5-5.0 x 2 р/день	5 x 2 р в день (AIRE - пост-инфарктные с систолической дисфункцией ЛЖ)

# Точки приложения антитромботических препаратов

Бета-блокаторы

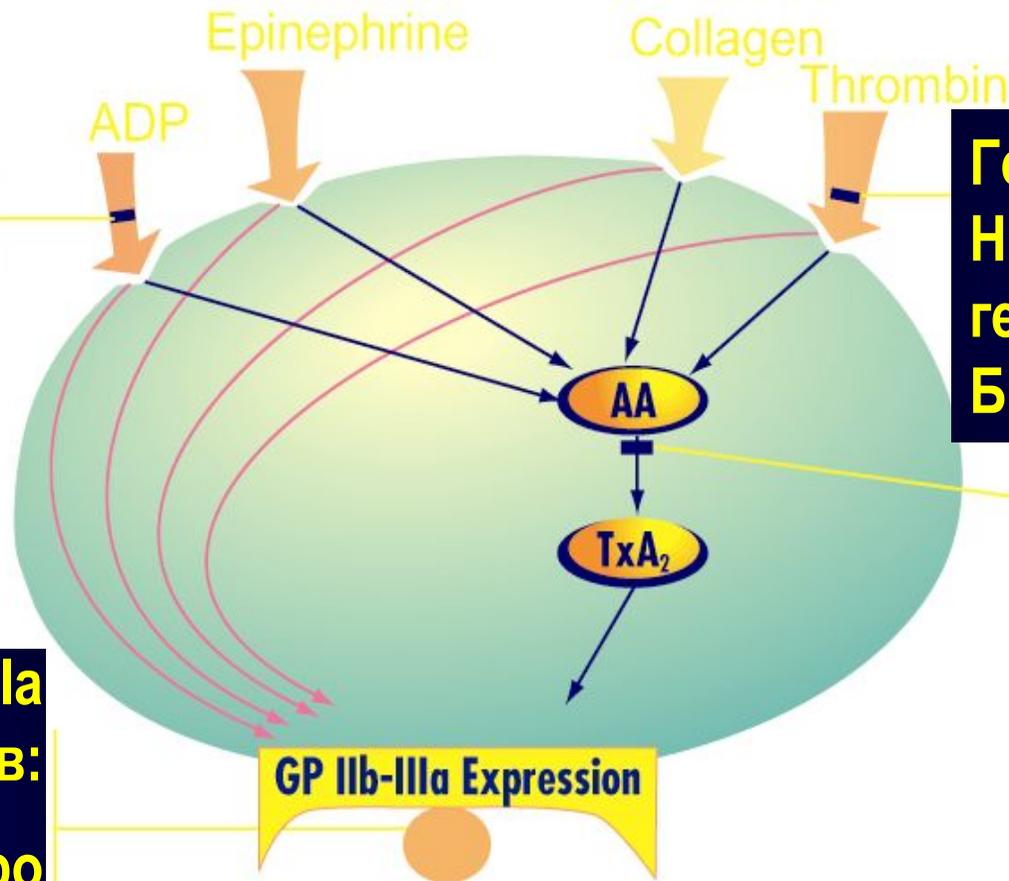
Статины

Тиклид  
Плавикс

Гепарин  
Низкомолекулярные  
гепарины,  
Бивалирудин

Аспирин

Ингибиторы IIb/IIIa  
рецепторов:  
Рео Про  
Интегрилин,  
Тирофибан



# Преимущества низкомолекулярных гепаринов перед НФГ

- ✓ Длительное присутствие в плазме.
- ✓ Более устойчивый антитромботический эффект.
- ✓ Простая схема дозирования (1-2 раза/сут. подкожно)
- ✓ Нет необходимости в постоянном лабораторном контроле и коррекции дозы.
- ✓ Снижение расходов на лабораторию и занятости сотрудников.
- ✓ Меньшая вероятность тромбоцитопении.

# Низкомолекулярные гепарины при ОКС

- Фраксипарин (надропарин) 0,6 мл 2 раза в сутки
- Фрагмин (дальтепарин) 2500 Ед через 6 часов, 5000 Ед 2 раза в сутки
- Клексан (эноксапарин) по 0,8 мл 2 раза в сутки

# АРИКСТРА    Фондапаринукс натрия

## Fondaparinux sodium

- Синтетический ингибитор активированного фактора X (Xa), антитромботическая активность является результатом селективного угнетения фактора Xa, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, усиливает (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Xa антитромбином III. Нейтрализация фактора Xa прерывает цепочку коагуляции и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не обладает антиагрегационным действием в отношении тромбоцитов.
- **Режим дозирования П/к (глубоко), 2.5 мг 1 раз в день Курс лечения - 5-9 дней.**  
Следует с осторожностью применять репарат у больных старше 75 лет, и/или массой тела менее 50 кг, и/или с умеренно ограниченной функцией почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин).



## Резистентность к аспирину

---

- Не зависит от дозы и длительности приема Аспирина;
- Чаще отмечается у пациентов с ОКС;
- Существует простой клинический тест для выявления резистентности;
- Следует подозревать в случае, если ОКС развился несмотря на постоянный прием аспирина;

# Резистентность к Аспирину сопровождается увеличением риска инфаркта миокарда и сердечной смерти<sup>1</sup>

---

- Ретроспективный анализ исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation trial)<sup>2</sup>. Срок наблюдения – 5 лет.
- Вывод: У пациентов с наиболее выраженной резистентностью к аспирину **риск инфаркта повышен в 2,0 раза,**  
**риск сердечной смерти – в 3,5 раза** в сравнении с пациентами, у которых сохраняется чувствительность к аспирину.

<sup>1</sup> Eikelboom JW et al. *Circulation* 2002;105:1650-1655

<sup>2</sup> Yusuf S et al. *N Engl J Med* 2000;342:145-153

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ,

ПЕРЕНЕСШИХ



- **АСПИРИН 75-100 МГ В СУТКИ**- блокирует циклооксигеназу и угнетает образование тромбксана А2

**10-15% БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОКС УМИРАЮТ И ЛИБО ПЕРЕНОСЯТ К/О ИМ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА**

**20% - ПОВТОРНО ГОСПИТАЛИЗИРУЮТСЯ С НС**

**У 90% БОЛЬНЫХ ПОВЫШЕНЫ МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ, ОТРАЖАЮЩИЕ УСИЛЕННУЮ ГЕНЕРАЦИЮ ТРОМБИНА —**

***ОСНОВАНИЕ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ  
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ***

# ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕНОПИРИДИНА

блокируют АДФ-рецепторы (P2Y12) тромбоцитов

- P2X1–рецепторы – ионные каналы, по которым Ca поступает в Тромбоциты, инициируя изменение их формы и агрегацию
- P2Y1, P2Y12 рецепторы отвечают за снижение внутриклеточной концентрации цАМФ, что приводит к устойчивой агрегации Тр и секреции ими медиаторов
- **ТИКЛИД по 250 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев**  
**по 250 мг 1 раз в сутки в течение 6-12 месяцев**
- **ТИКЛИД (500 мг) + АСПИРИН (75-100 мг)**  
в течение 3-х месяцев
- **ТИКЛИД (250 мг) + АСПИРИН (75-100 мг)**  
в течение последующих 9 месяцев
- **Недостатки:**
  - замедленное начало действия ТИКЛИДА на агрегацию Тромбоцитов ( 7 сутки)
  - побочные эффекты ( кожные, желудочно-кишечные, нейтропения, тромбоцитопения)

# Плавикс и Тиклопидин - Скорость наступления антиагрегантного эффекта



DiPerri T et al. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41:429-434.  
Bachman. *Eur Heart J*. 1996;17:263.

# Зачем нужна нагрузочная / ударная доза Плавикса (300 мг в первый день) ?

---

ОКС стремительно развивающееся опасное для жизни заболевание.

Смертельный исход или инфаркт миокарда часто наступает в 1-е сутки от начала симптомов.

Эффект от Плавикса должен наступить как можно раньше

- Комбинированная терапия Аспирин + Плавикс позволяет преодолеть резистентность к аспирину.

# Исследование CAPRIE

## Клиническая эффективность Плавикса

Плавикс на 26%  
эффективнее  
аспирина в  
профилактике  
артериального  
тромбоза



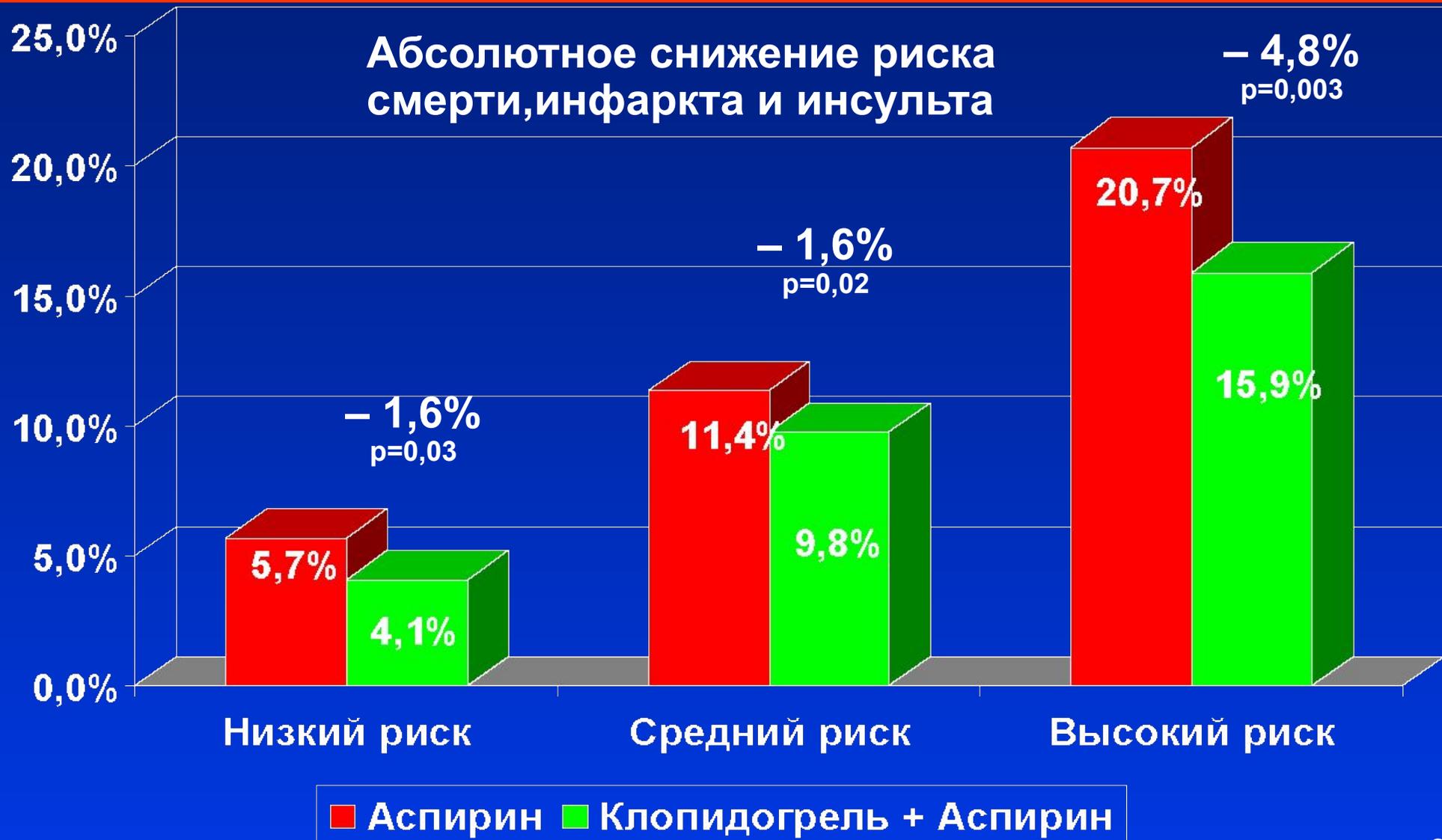
<sup>1</sup>CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.

<sup>2</sup>Antiplatelet Trialists' Collaboration *BMJ* 1994; 308:81-106.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ТИЕНОПИРИДИНА

- **ПЛАВИКС** - по 150 мг в сутки за 3 дня до КБА  
300-600 мг до экстренной КБА,  
75 мг в сутки - 12 мес.
- **ПЛАВИКС(75мг) +АСПИРИН (75-100 мг) =**  
снижение риска смерти, ИМ, инсульта у больных ОКС на 20%
- *Рекомендуемая длительность приёма –12 мес.*

# Преимущество сочетания Плавикс + Аспирин у пациентов с высоким риском (CURE)



# Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов – универсальные антитромбоцитарные агенты

- ИНГИБИРУЮТ КОНЕЧНЫЙ ЭТАП АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ, КОТОРЫЙ СВЯЗАН С ОБРАЗОВАНИЕМ МОСТИКОВ МЕЖДУ АКТИВИРОВАННЫМИ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРАМИ И АДГЕЗИВНЫМИ БЕЛКАМИ (ФИБРИНОГЕНОМ, ФИБРИНЕКТИНОМ, ФАКТОРОМ ВИЛЛЕБРАНДА)

EPILOG  
EPISTENT  
EPIC  
CAPTURE

## • РЕО-ПРО (абсиксимаб)

IMPACT  
PURSUT

- ИНТЕГРИЛИН (эптифибадит)  
СНИЖЕНИЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ И ИМ ПРИ КБА

RESTORE  
PRISM+

- ТИРОФИБАН  
- СНИЖЕНИЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ И ИМ ПРИ КБА

GUSTO IV

- ВОЗМОЖНЫЙ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ Рео-Про пероральные формы (Peter et al, 1998)

# НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ** – уменьшение образования печенью 4-х витамин К-зависимых факторов свертывания крови: II, VII, IX, X, что приводит к уменьшению образования тромбина и ограничение карбоксилирования протеина C и S, оказывая влияние на функцию противосвертывающей системы.

**ASPECT  
APRICOT-2**

**OASIS-2**

- **ФЕНИЛИН** (индандион)
- **ВАРФАРИН** (кумарин)

**WAARIS**

- **ВАРФАРИН И ВАРФАРИН+АСПИРИН**
    - СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА НА 40-45%, 19-29%
- БЕЗОПАСНОСТЬ** обеспечивается обязательным лабораторным контролем за величиной МНО (INR)=протромбиновое время больного/протромбиновое время нормальной плазмы N 2,0-3,0

# Антиагреганты : Снижение риска сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском

Препарат	Число исследований	Число пациентов	Относительное снижение (%) (ИМ, инсульт, сосудистая смерть)
Все иссл-ния	195	144,051	25 <sup>1</sup>
Аспирин	64	59,395	23 <sup>1</sup>
Дипиридамол	15	5,430	16 <sup>1</sup>
Тиклопидин	42	5,430	30 <sup>1</sup>
Клопидогрель*	1	19,185	31 <sup>2</sup>

\*uses data from the Antithrombotic Trialists' Collaboration and the CAPRIE trial to estimate the effect of clopidogrel vs placebo

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71–86. 2. Fisher LD *et al.* *Am Heart J* 2001; 141: 26–32.

# Новая концепция предупреждения ишемических атак

## СТАТИН

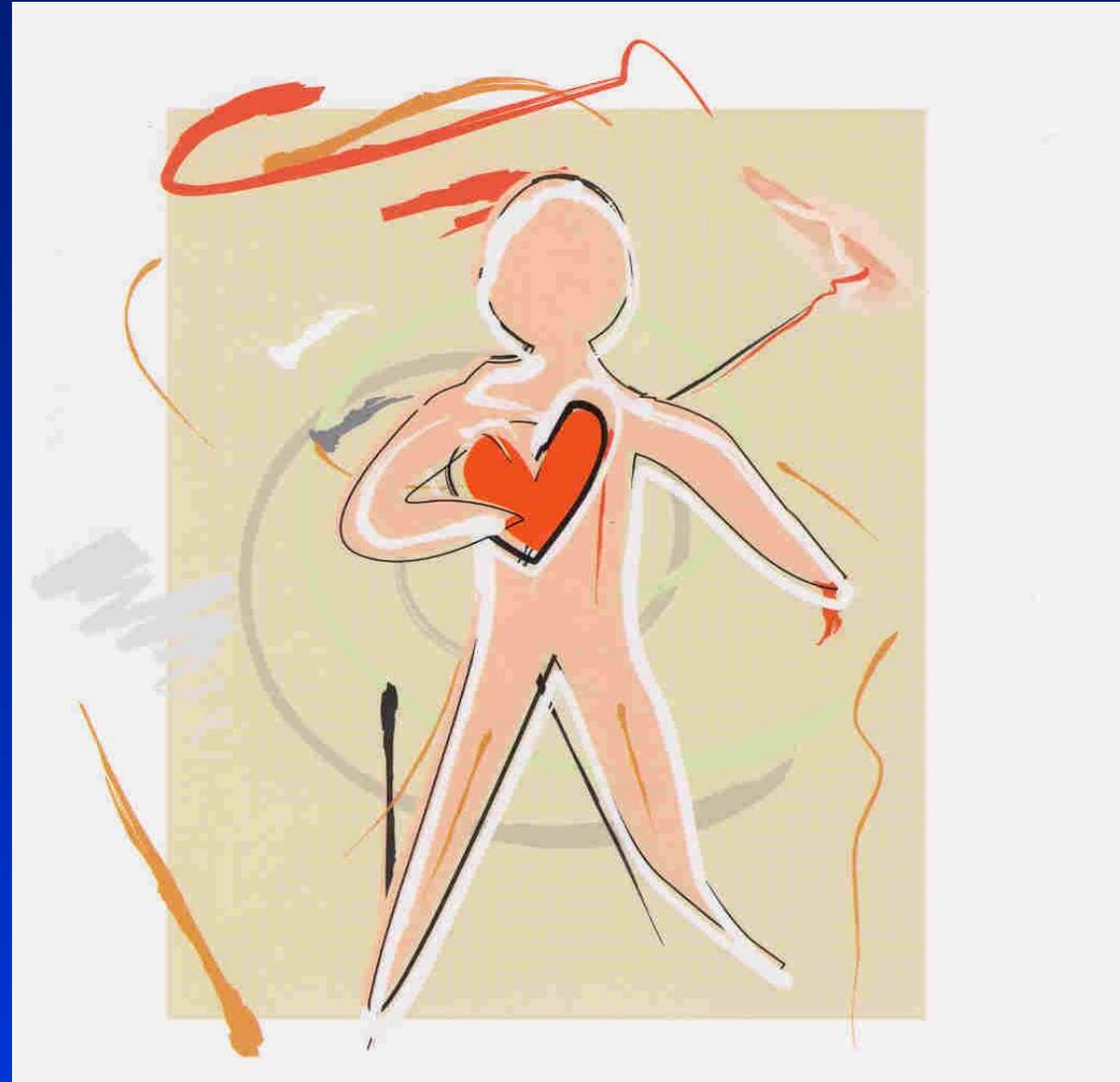
ОХС < 4,5 ммоль/л

ТГ < 1,7 ммоль/л

ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л

ХС-ЛПВП > 1,5 ммоль/л

в первой линии  
препаратов  
лечения ОКС и профилактики  
прогрессирования  
атеросклероза



# Статины при ОКС:

- Флувастатин - 80 мг
- Правастатин 40 - 80 мг
- Симвастатин 40 - 80 мг
- **Аторвастатин 40-80 мг**
- **Розувастатин 40 мг**

# УСТАНОВЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ

## (ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ)



Экспрессии и активности эндотелиальной NO-синтетазы  
Ангиогенеза  
Количества предшественников эндотелиальных клеток



Синтеза и экспрессии эндотелина-1  
Активных кислородных радикалов



Экспрессии тканевого АП  
и ингибитора активатора  
плазминогена I типа  
Активности тромбоцитов  
Биосинтеза тромбоксана А 2



Адгезии лейкоцитов  
Экспрессии цитокинов  
Секреции интерлейкина-8  
Уровня С-реактивного белка  
Экспрессии I типа рецепторов к АТ II



Гипертрофии миокардиоцитов  
Опухолевого роста



Скорости формирования  
костной ткани



Роста макрофагов  
Экспрессии и секреции  
металлопротеаз  
Экспрессии и активности  
тканевого фактора  
Экспрессии scavenger  
рецепторов

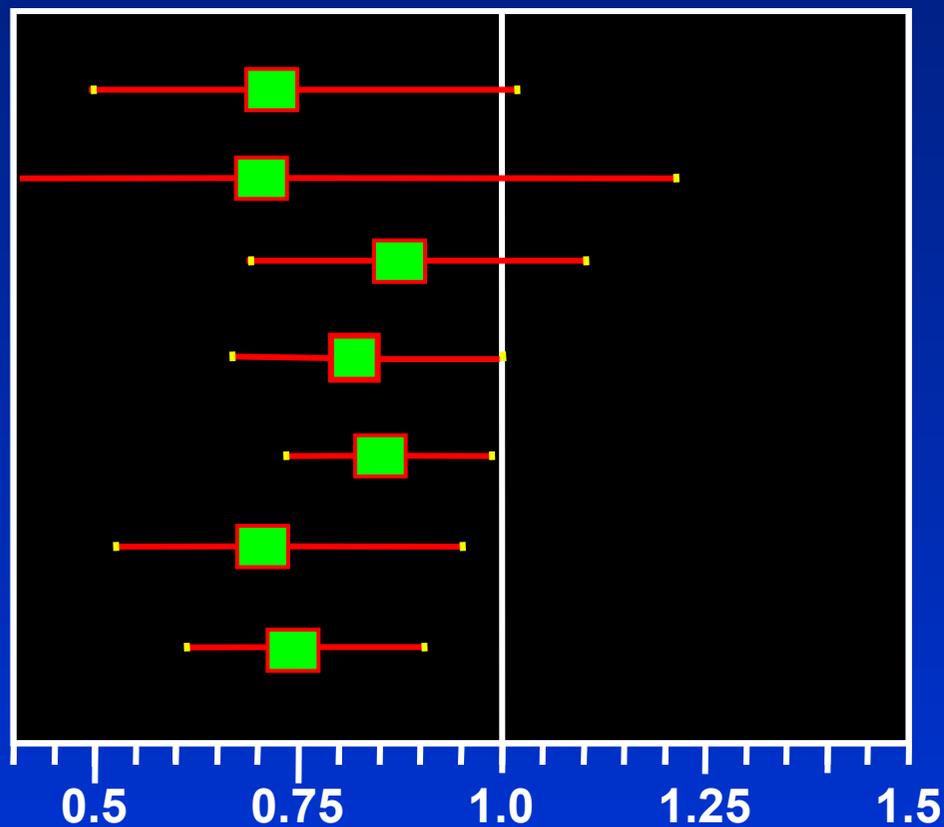
# ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ ДЛЯ ОБСУЖДАЕМЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

(ДАННЫЕ РЕТРОСПЕКТИВНЫХ НЕРАНДОМИЗИРОВАННЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)



# Раннее назначение статинов при ОКС (исследование PROVE-IT)

- Общая смертность
- Смертность от ИБС
- ИМ
- Смерть и ИМ
- Реваск. > 30 дней
- Нест. Стен.
- Смерть/ИМ/неот. Рев.



Ранний эффект-  
В течение 30 дней

Аторвастатин 80 мг

# Тактика ведения больных ОКС с низким риском - консервативный подход :

**Нитроглицерин** - в/в капельно с первых суток до 5 - 7 дней

Низкомолекулярный гепарин или НФГ (в/в) - с первых суток до 7 - 14 дней

Бета-блокаторы — с первых суток

**иАПФ** — с первых суток

Аспирин 75 -100 мг + Клопидогрель 75 мг - с первых суток до 9-12 мес

Статины - с первых суток постоянно

# Тактика ведения больных ОКС с депрессией интервала STc высоким риском - инвазивный подход:

Аспирин 250 мг + Клопидогрель 300 - 600 мг — бригада с/п, приёмный покой, реанимационное отделение, блок интенсивной терапии

**Нитроглицерин** - в/венно капельно с момента поступления в ОР

**Ангиография** ( 1,5 –72 часа)

**Блокаторы IIВ-IIIА рецепторов** (при стентировании)

Низкомолекулярный гепарин или НФГ (в/в) —с первых суток до 10 - 14 дней

Бета-блокаторы — с первых суток

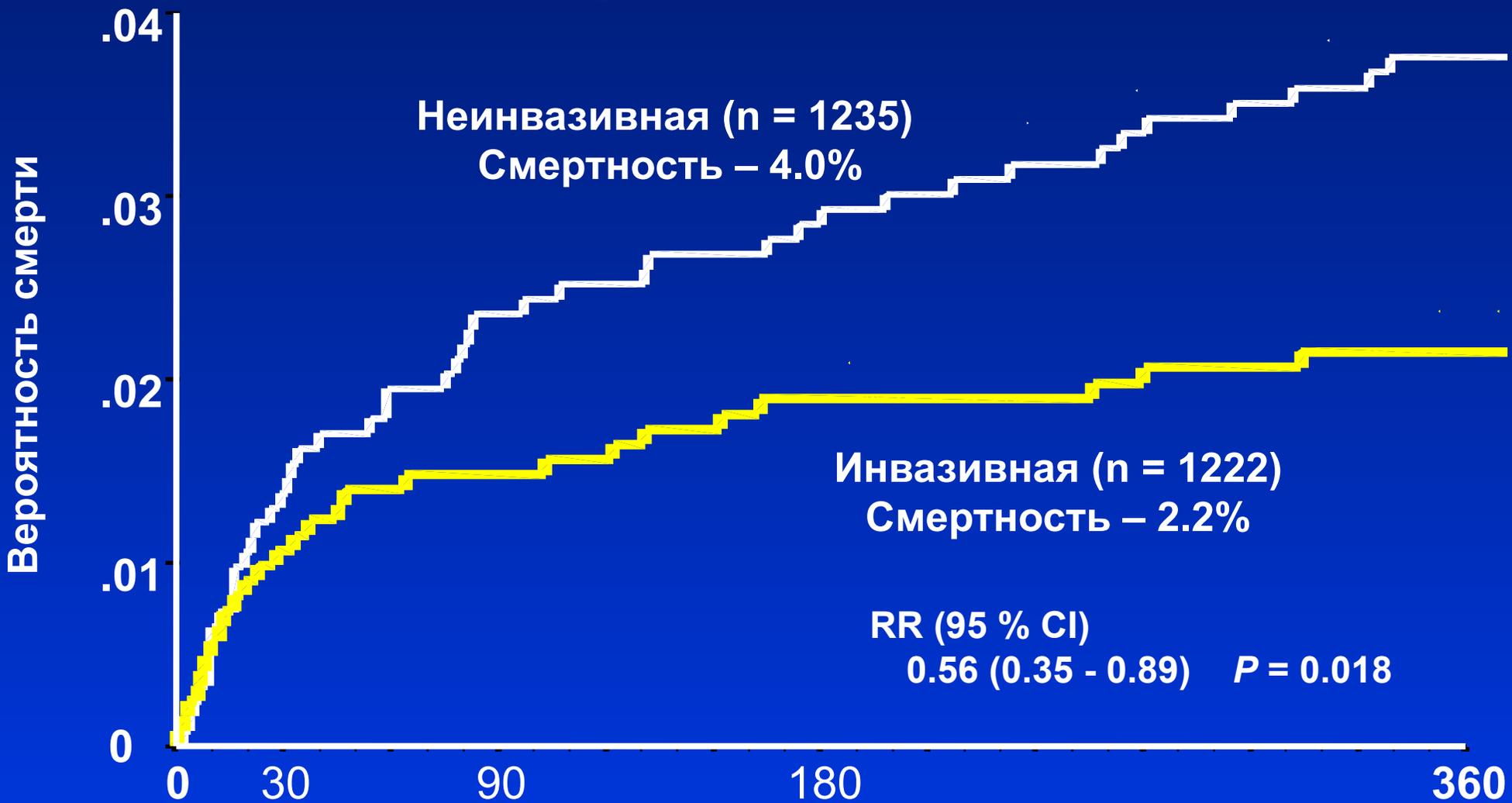
**иАПФ** — с первых суток

Аспирин 75 -100 мг + Клопидогрель 75 мг - 9-12 мес

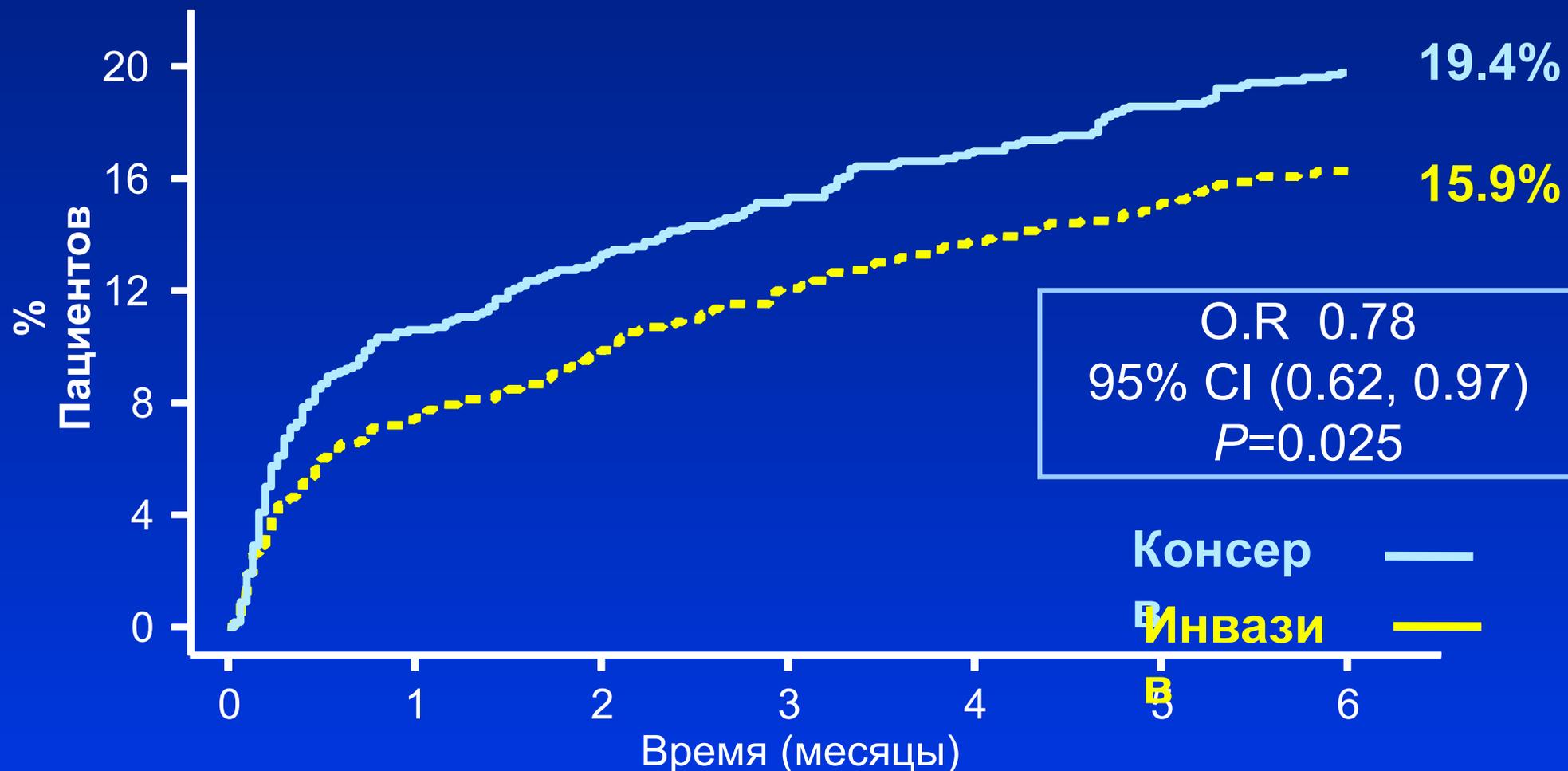
Статины - с первых суток

# Инвазивная стратегия – неинвазивная стратегия

## FRISC-II Смертность по итогам 1 года



# ТАСТІС-ТІМІ-18: Первичные конечные точки: Смерть, ИМ, повторная госпитализация по поводу ОКС в течение последующих 6 месяцев



# Медикаментозная терапия у пациентов ОКС, после стентирования или АКШ+МКШ

- **КЛОПИДОГРЕЛЬ 75 МГ + АСПИРИН 75-100 МГ** до 12 мес.
- **ТИКЛИД 500 МГ ( 3-6 мес), 250 МГ** до 12 мес.
- **БЕТА-БЛОКАТОРЫ**
- **ИНГИБИТОРЫ АПФ** или
- **ИНГИБИТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АТ II**
- **СТАТИНЫ**
  - **АНТАГОНИСТЫ Ca ( дилтиазем)** - при наличии склонности к вазоспазму
  - **ПЕНТОКСИФИЛЛИН 400-1200 мг**
  - **НИТРАТЫ** — при наличии стенокардии

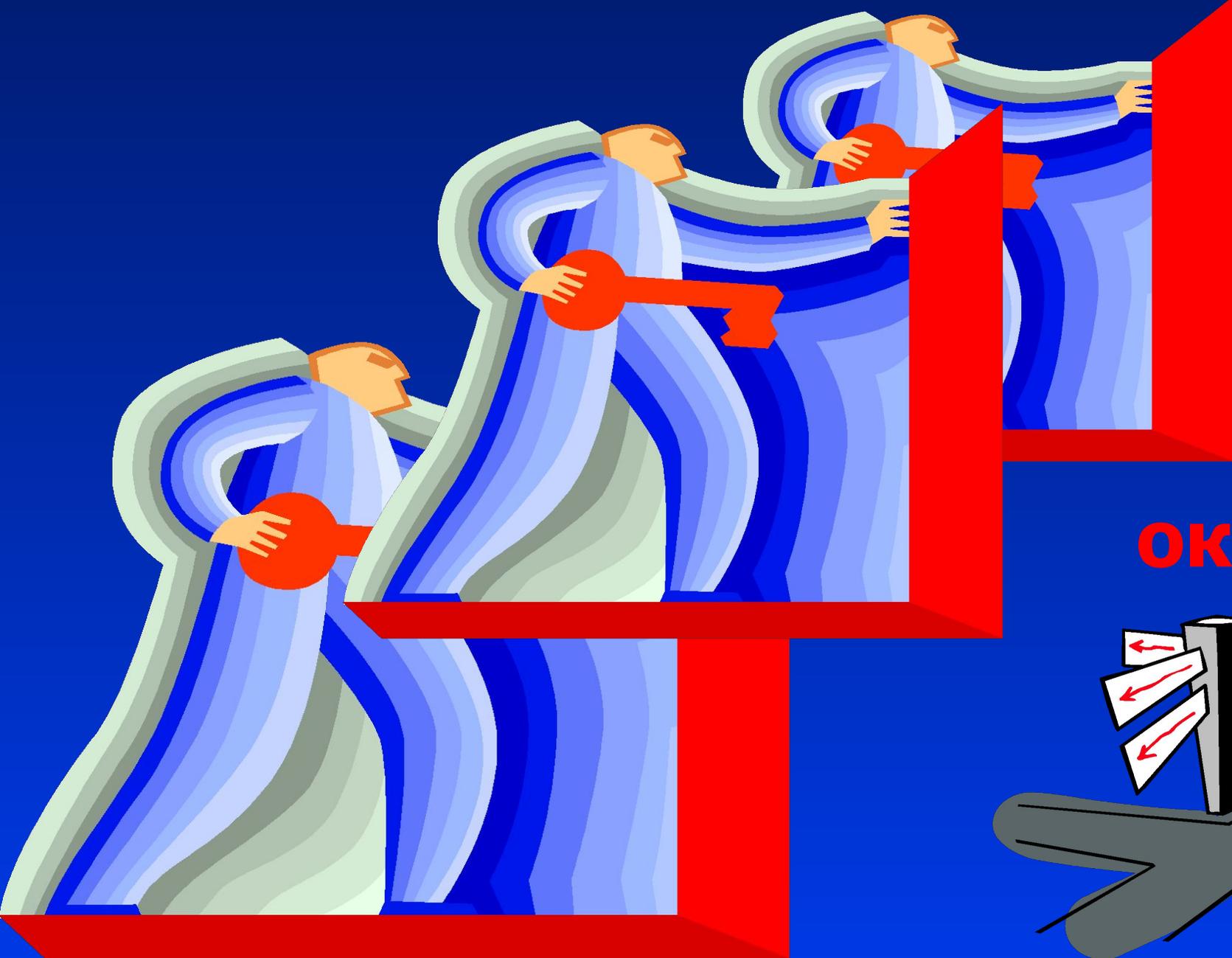
**Современная тактика ведения пациента с ОКС и депрессией интервала ST :**

**Коронарография , ангиопластика и Стентирование или АКШ+МКШ экстренно!!!**

**Современная тактика ведения пациента с ОКС и подъемом интервала ST:**

**ТЛТ или Коронарография , ангиопластика и Стентирование или АКШ+МКШ экстренно!!!**

# ДОРОГУ ОСИЛИТ ИДУЩИЙ...



**OKC**

